原発性アルドステロン症の術後血圧予後に関する検討

札幌医科大学泌尿器科学教室
(主任: 熊本悦明教授)

伊藤直樹, 熊本悦明, 赤樫圭吾
高木良雄, 塚本泰司, 丸田 浩

Study of the Predictive Factors of Postoperative Blood Pressure in Cases with Primary Aldosteronism

Naoki ITOH, Yoshiaki KUMAMOTO, Keigo AKAGASHI,
Yoshio TAKAGI, Taiji TSUKAMOTO and Hiroshi MARUTA

The Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)

Some patients develop hypertension after adrenalectomy for primary aldosteronism. We treated 60 cases with primary aldosteronism, and the percentages of cases manifesting hypertensive blood pressures after operation were as follows: 40.0% at the first month, 24.2% at the second year, 30.4% at the 5th year after operation. What are the most important clinical factors relating to postoperative blood pressure? Knowledge of those factors would help in predicting the postoperative blood pressure in cases with primary aldosteronism.

The relationships between the postoperative blood pressure and several clinical factors were evaluated for a certain postoperative period using multiple regression analyses. The results were as follows: 1. The duration of preoperative hypertension is the major determinant at the second month after operation. 2. The histological findings for the kidney are the major determinant at the 6th month and the first year after operation. 3. At the second year postoperation, the histological findings for the kidney and the familial history of hypertension are the major determinant respectively. 4. The familial history of hypertension is the most determinant at the 5th year after operation.

It is concluded that the preoperative duration of hypertension and the histological findings for the kidney are helpful in predicting blood pressure during the first 2 years after operation, while the familial history of hypertension influences the postoperative blood pressure thereafter.

Key words : Primary aldosteronism, hypertension, multiple regression analyses, prognosis, renal biopsy

結 言

原発性アルドステロン症は全高血圧症の約0.2%を占め¹⁾, 副腎腫瘍摘出術により血圧が正常化し得る疾患である。しかし Horky ら²⁾は22.9%, Biglieri ら³⁾は40%もの症例が術後血圧は正常化しないと報告している。

実際に我々も術後血圧正常化に時間を要する症例や降圧剤の服用を余儀なくされている症例を経験する。本疾患の術後血圧に関して術後期間と血圧の推移との関係を詳細に検討した報告は少なく, また手術後の血圧予後に関しては, 血圧と腎組織の高血圧性変化や術前高血圧期間との関係を検討した報告はあるものの⁴⁾⁵⁾, 術後血圧に関与すると考えられる諸因子間にも相互的な関連性があると推測され, 個々の因子の単独解析では術後血圧に対する諸因子の関与の程度を正確に評価しているとは言えない。

そこで今回, 原発性アルドステロン症術後血圧の推移を検討した上で, 各術後期間における血圧と血圧に関与する因子との関係を多変量解析を用いて分析し, 原発性アルドステロン症術後の血圧予後に関して検討した成績を報告する。

対象と方法

対象は1969年1月より1990年9月までに札幌医科大学泌尿器科及び関連施設にて原発性アルドステロン症に対し副腎摘出術を施行した男子23例, 女子37例の計60症例である。手術時平均年齢は 42.6 ± 9.4 才 (mean $\pm$ S.D.), 術後観察期間は1カ月から19年まで平均 5.6 ± 5.4 年 (mean $\pm$ S.D.) であった。摘出副腎腫瘍については病理組織学的に全例副腎皮質腺腫であった。

術後1カ月, 2カ月, 6カ月, 1年, 2年, 5年目各時点における血圧と諸因子との関係を多変量解析のうち重回帰分析 (multiple regression analyses) を用いて検討した。重回帰分析での基準変数 (criterion variable) は各術後期間での血圧であり, 平均血圧110mmHg 未満を正常血圧, 110mmHg 以上あるいは降圧剤を服用している場合を高血圧とした。術後血圧に関与すると考えられる因子, すなわち説明変数 (explanatory variable) は手術時年齢 (Age) (年), 術前高血圧期間 (Period) (年), 高血圧家族歴の有無 (Family), 腫瘍直径 (Size) (mm), 血中アルドステロン値 (PAC) (pg/ml), 術前平均血圧 (BP) (mmHg), 手術時施行した腎生検組織の高血圧性変化 (Kidney) として解析を行った。高血圧家族歴に関しては, 認めない場合を (1), 片親あるいは兄弟が高血圧の場合 (2), 両親ともに高血圧の場合 (3) とした。また同様に腎組織の高血圧性変化に関しては細小動脈の内膜の肥厚および糸球体の硝子化を指標として正常の場合 (1), 軽度高血圧変化 (2), 中等度高血圧性変化 (3) とした。高血圧家族歴, 腎組織の高血圧性変化以外の因子に関してはすべて実数を用いた (Table. 1)。重回帰分析における説明変数の選択はF値による変数増加法を用いて行った。なお各術後期間での重回帰分析は Table. 1 に示した説明変数すべてを有する症例を対象として行った。

結 果

1. 各術後期間での高血圧の頻度

術後1カ月目で高血圧を呈した症例は40.0%であった。術後2カ月目で32.4%, 2年目では24.2%と低下傾向が認められたが, 術後5年目では30.4%と高血圧の頻度は若干増加した (Table. 2)。

Table. 1 Items and categories in this study

	Item	Category
criterion variable	blood pressure at each postoperative period	normal pressure: mean pressure<110mmHg hypertension: mean pressure≥110mmHg
explanatory variable	age at operation (Age)	the actual number (years)
	hypertensive period before operation (Period)	the actual number (years)
	familial history (Family)	1.none 2.a parent ,brother or sister 3.parents
	size of the tumor (Size)	the actual number (mm)
	plasma aldosterone concentration before operation (PAC)	the actual number (pg/ml)
	blood pressure before operation (BP)	mean blood pressure (mmHg)
	hypertensive findings for the kidney (Kidney)	1.normal 2.mild 3.moderate

Table. 2 Percentages of patients with hypertension in each postoperative period
(hypertension: mean blood pressure of more than 110mmHg)

postoperative period	percentages of patients with hypertension
1 month	24/60 (40.0%)
2 months	11/34 (32.4%)
6 months	11/31 (35.5%)
1 year	9/29 (31.0%)
2 years	8/33 (24.2%)
5 years	7/23 (30.4%)

2. 重回帰分析による各術後期間での血圧と血圧予後因子との関係の検討

先に示した説明変数を用いた重回帰式で実測値と予測値との間の相関を示す重相関係数 (multiple correlation coefficient) は術後2カ月目0.795, 6カ月目0.751, 1年目0.747, 2年目0.794, 5年目0.741と高く, 今回用いた説明変数による重回帰分析の信頼性が高いことが示された。(Fig. 1)。

各説明変数の標準偏回帰係数 (standard partial regression coefficient) は術後2カ月目では術前高血圧期間が0.859と最も高く, 術後6カ月, 1年目, 2年目では腎組織の高血圧性変化がそれぞれ0.522, 0.487, 0.541と高かった。しかし術後5年目では腎組織の高血圧変化は0.382と低下し, むしろ高血圧の家族歴の有無が術後2年目で0.472, 5年目で0.730と高くなる傾向にあり, 高血圧家族歴は長期血圧予後と関連性が強い可能性が示唆された (Table. 3)。

これらの標準偏回帰係数の有意性を示す t 値は1.96以上で有意と考えられている ($p<0.05$)。t 値の検討では術後1, 2カ月での術前高血圧期間, 術後6カ月, 1年, 2年目での腎組織の高血圧性変化, 術後2年, 5年目での高血圧家族歴が有意である結果であった (Table. 4)。

寄与率 (coefficient of determination) は術後2カ月目以降選択された項目全てを加えると60%前後と高かった (Fig. 1)。術後各期間における血圧予後に対して術後2カ月目では術前高血圧期間が48.8%, 6カ月, 1年目では腎組織の高血圧性変化が46.8%, 45.4%の寄与率であった。術後2年目では高血圧変化が31.6%, 腎組織の高血圧性変化が23.6%で両者を合わせると55.2%が説明可能

であった。この時点での標準偏回帰係数は腎組織の高血圧変化が0.541と高血圧家族歴の0.472を上回っていたが寄与率は家族歴が高かった。術後5年目では高血圧家族歴の寄与率が41.2%と最も高かった。

Fig. 1 Multiple correlation coefficient and coefficient of determination in each postoperative period

Table. 3 Standard partial regression coefficient of each item after operation

	Time after operation					
	1 month	2 months	6 months	1 year	2 years	5 years
Age	-	-	-	-	-	-
Period	0.322	0.859	-	-	-	-
Family	-	-	-	0.374	0.472	0.730
Size	-	-	-	-	-	-
PAC	-	0.412	-	-	0.290	-
BP	-	-	0.349	-	-	-
Kidney	-	-	0.522	0.487	0.541	0.382

Table. 4 t-values of each item after operation
(*: statistically significant, $p < 0.05$)

	Time after operation					
	1 month	2 months	6 months	1 year	2 years	5 years
Age	-	-	-	-	-	-
Period	2.18*	4.33*	-	-	-	-
Family	-	-	-	1.54	2.74*	3.67*
Size	-	-	-	-	-	-
PAC	-	0.21	-	-	1.67	-
BP	-	-	0.16	-	-	-
Kidney	-	-	2.33*	2.01*	3.15*	1.92

3. 術後血圧経過と腎組織、家族歴との関係

前述したとおり、術後1カ月目で40.0%の症例が高血圧を呈している。すなわち、60.0%の症例で術後1カ月目に血圧は正常化する。しかし一部に血圧正常化が遅れる群があり、さらに血圧がまったく正常化しない症例も存在する。その上さらに臨床上問題となるのは一度正常化した血圧が再度上昇傾向を示す症例の存在である。

Table. 5 にそのような種々の血圧推移を示す症例を術後1カ月目と2年目以降の血圧から4群に分類しその出現頻度をまとめた。ただし高血圧持続群 (Hypertension) は正常血圧維持群 (Normal) に比べて最終観察時年齢が高い傾向にあるため ($p < 0.1$)、加齢による血圧上昇の影響も関与している可能性が推測された。

これらの血圧経過のパターンと重回帰分析で得られた重要な因子である腎組織の高血圧変化および高血圧家族歴の有無との関係をさらに詳細に検討してみた。

血圧正常化遅延群 (Delayed) では正常血圧持続群に比べ腎組織の高血圧性変化が強く、また高血圧正常化後再発群 (Recurrence) では組織変化に加え高血圧家族歴を有する症例が多い。また高血圧持続群では腎組織、高血圧家族歴の異常を多くの症例が示していた (Fig. 2)。

さらに腎組織の高血圧性変化から血圧予後を見ると、中等度高血圧性変化を認めた場合は全例、軽度高血圧性変化が認められた場合でも73.3%の症例が何等かの血圧正常化異常を示していた (Fig. 3)。

4. 高血圧持続症例の予後

手術後2年以上高血圧が持続した9症例の経過に関しては全例健康であり、1例を除き降圧剤の投与をうけ、良好に血圧コントロールされていた (Table. 6)。

Table. 5 Classification of patients by changes in blood pressure from the first month to the second year or more after operation (37 cases who had undergone renal biopsy and were followed up for 2 years or more were entered in this study)

*: mean $\pm$ S.E.

** : mean follow-up period and mean age were 5.9 ± 1.9 and 50.6 ± 3.7 years, respectively.

***: $p < 0.1$ versus "Normal"

Classification of patients	At the first month after operation	At the second year or more after operation	No. of cases	Follow-up*	Age at last observation**
"Normal" (patients whose blood pressure has been maintained in normal range)	normal	normal	15 (40.5%)	6.7 ± 1.2	46.6 ± 3.8
"Delayed" (patients whose blood pressure's return to the normal range was delayed)	hypertension	normal	5 (13.5%)	6.3 ± 1.0	50.2 ± 8.9
"Recurrence" (hypertension recurred after blood pressure had returned to the normal range)	normal	hypertension	8 (21.6%)	8.2 ± 2.7	54.9 ± 5.0
"Hypertension" (hypertension has persisted)	hypertension	hypertension	9 (24.3%)	6.4 ± 1.7	56.7 ± 3.5 ***

Fig. 2 Hypertensive findings for the kidney and familial history of hypertension in 4 groups classified of patients by changes in blood pressure from the first month to the second year or more after operation

Fig. 3 Relationship between hypertensive findings for the kidney and postoperative blood pressure

Table. 6 Summary of 9 cases with hypertension after operation (*mild: mild hypertensive change, moderate: moderate hypertensive change)

Postoperative Findings				Preoperative Findings		
Antihypertensive agents administered after operation (/day)	Time after operation	General condition	BP (mmHg)	Familial history	Histological findings for kidney*	Hypertensive period before operation
propranolol HCl 30mg	2 years	healthy	132/98	a parent	mild	8 years
nifedipine 40mg	3 years	healthy	140/90	a parent	moderate	20 years
enalapril 2.5mg	3 years	healthy	120/86	a parent	mild	1 year
nifedipine 30mg	6 years	healthy	140/70	a parent	mild	6 years
captopril 25mg	6 years	healthy	142/88	-	normal	10 years
spironolactone 25mg	7 years	healthy	128/74	-	mild	2 years
unclear	10 years	healthy	150/94	a parent	moderate	11 years
unclear	14 years	healthy	128/86	-	normal	16 years
none	5 years	healthy	160/100	a parent	mild	9 years

考 案

原発性アルドステロン症は副腎腫瘍摘出術によって根治可能な高血圧と考えられる。しかし Lins ら⁶⁾によると術後平均8年の観察で30%の症例が、Biglieri ら³⁾の報告では術後10年の観察で40%の症例が、また Horky²⁾ らは術後5年以上の観察で22.9%の症例が高血圧を呈したと報告し、原発性アルドステロン症術後の血圧正常化の程度が必ずしも良好ではないことが示されている。今回の検討においても術後2年目で24.2%と約1/4の症例が高血圧を呈し、さらに術後5年目では30.4%の症例が高血圧を呈しており、他の報告と同様の結果であった。術後5年目で高血圧の頻度が高くなったのは血圧正常化後再発群 (Recurrence) 症例の出現によるためと考えられた。この高頻度の術後高血圧に関して、術後血圧の背景因子の検討は興味あるところである。またこれらの点を解明することで術後血圧予後予測がある程度可能となるものと期待される。

特に術後1カ月目に正常血圧に戻りながら、2年以上の観察で、再度高血圧へ移行する症例があり、このような症例における高血圧と原発性アルドステロン症との因果関係も問題である。

既に原発性アルドステロン症術後の血圧に関する予後因子として熊本ら⁵⁾は腎組織の細動脈硬化所見および術前高血圧期間が、Aso ら⁴⁾Danforth ら⁷⁾は腎組織の高血圧性変化が重要であると報告している。

しかし血圧に関与する因子は様々であり、さらにそれらの因子が複雑に絡んでいるものと考えられるため、個々の因子と術後血圧との関係を検討するのではなく重回帰分析⁸⁾⁹⁾を用いて術後血圧と種々の因子との関係を検討した。その結果術後各期間での重相関係数は0.7以上と高く、今回の重回帰分析の信頼性が高いことが認められた。

術後2カ月目では術前高血圧期間が、また6カ月目以降では腎組織の高血圧性変化が重要であることが明らかにされた。さらに2年目以降では高血圧家族歴が腎組織の高血圧性変化と並び、あるいはそれ以上に重要な因子である結果であった。多変量解析での検討でも術前高血圧期間、腎組織の高血圧変化が重要であることが確認された訳である。

なお今回の分析で術後長期には高血圧家族歴すなわち本態性高血圧の要因が関与して来るとも示唆されたといえよう。

しかし高血圧家族歴の有無については原発性アルドステロン症と直接は関係しないわけで、実際今回の検討でも正常血圧維持群で46.7%の症例が高血圧家族歴を有しており、これらの症例が将来的に高血圧へ移行する可能性も十分懸念された。

このような知見から考えて原発性アルドステロン症術後血圧予後因子としては、術前高血圧期間とそれにより惹起される全身の血管変化の反映としての腎組織の高血圧性変化が重要なものであると考えられる。

なおこの腎組織の変化を術前に他の因子から推測し得ないかという問題について、Danforth ら⁷⁾は術前の腎機能、高血圧の程度と腎組織との間に関連性を認めないと報告している。一方 Murayama ら¹⁰⁾は術前高血圧持続期間と腎組織所見の間には関連性は認められなかったが、術前高血圧の程度と腎組織所見の間には関連性を認めたと報告している。今回の検討では data は示さなかったが、各術後期間において腎組織所見と他の因子は有意な単相関を示さず腎組織所見を推測可能な因子は認められなかった。すなわち術後の血圧予後を予測する上で、腎組織所見の評価は重要であり、副腎摘出時の腎生検の施行は必要不可欠なものであると考えられた。

結 語

原発性アルドステロン症術後血圧について検討し以下の結論を得た。

- 1) 計60例の検討で, 術後1カ月目で40.0%, 術後2年目で24.2%, 術後5年目で30.4%の症例が高血圧を呈していた。
- 2) 術後1カ月目と2年目以降の血圧を検討し得た37例中, 8例(21.6%)が術後1カ月目に血圧正常していたにも拘らず, 術後2年目以降に高血圧が再発した。
- 3) 重回帰分析の結果, 術後血圧の予後因子として術後2年目までは術前高血圧期間および腎組織の高血圧性変化の程度が, 2年目以降では高血圧の家族歴の有無が重要であった。

本論文の要旨は1990年11月1日第63回日本内分泌学会秋期学術大会(岐阜)にて発表した。

文 献

- 1) Labhart, A.: VII. Adrenal Cortex. Clinical endocrinology (Ed. by Labhart, A.), p.349-486, Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 2) Horky, K., Widimsky, Jr. J., Hradec, E., Gregorova, I. and Hradec, M.: Long-term results of surgical and conservative treatment of patients with primary aldosteronism. Exp. Clin. Endocrinol., 90: 337-346, 1987.
- 3) Biglieri, E.G., Schambelan, M., Slaton, P.E. and Stockigt, J.R.: The intercurrent hypertension of primary aldosteronism. Cir. Res., 26/27 Suppl. I-195-I-202, 1970.
- 4) Aso, Y. and Kinoshita, K.: Postoperative improvement of hypertension in primary aldosteronism and Cushing's syndrome. Urol. Int., 30: 386-395, 1975.
- 5) 熊本悦明, 山崎清仁: 原発性アルドステロン症の外科的治療の問題点. 内分泌外科, 2: 161-166, 1985.
- 6) Lins, P. and Adamson, U.: Primary aldosteronism. Acta Med. Scand., 221: 275-282, 1987.
- 7) Danforth, D.N., Orlando, M.M., Bartter, F.C. and Javadpour, N.: Renal changes in primary aldosteronism. J. Urol., 117: 140-144, 1977.
- 8) 高木廣文: 重回帰分析. 多変量解析ハンドブック(柳井晴夫, 高木廣文編著), p.18-69, 現代数学社, 東京, 1986.
- 9) 富永祐民: 多変量解析の応用. 治療効果判定のための実用統計学 再改訂版, p.50-75, 蟹書房, 東京, 1987.
- 10) Murayama, T., Kawabe, K. and Nijima, T.: Relationship between postoperative blood pressure change and renal pathophysiology in primary aldosteronism. Urol. Int., 39: 264-269, 1984.

(受付日: '91. 4. 10)

(採択日: '91. 7. 18)