

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：長坂 智裕

専攻分野：代謝・内分泌内科学

指導教授：曾根 正勝

主論文の題目：

Diagnostic Implications of Renin Reactivity in Confirmatory Tests: A Comparative Study of Direct Renin Concentration and Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism.

(機能確認検査におけるレニン反応性の診断的意義：原発性アルドステロン症における直接レニン濃度と血漿レニン活性の比較研究)

共著者：

Yoshiaki Hishida, Hiroki Yasuda, Shuhei Kusuda, Nanami Ikeda, Shutaro Uchiyama, Yui Kubo, Mayuko Kano, Tomoko Nakagawa, Yuta Nakamura, Shiko Asai, Kenichi Yokota, Keiko Yanagisawa, Masakatsu Sone.

緒言

原発性アルドステロン症 (PA) は二次性高血圧の主要な原因の一つで、適切な治療により腎・心血管系リスクは低下する。PA は、血漿アルドステロン濃度 (PAC) とレニンとして血漿レニン活性 (PRA) または直接レニン濃度 (DRC) を用いたアルドステロン・レニン比 (ARR) によってスクリーニングされる。PRA は血漿検体を 37℃ で一定時間処理し内因性のレニンにより産生されたアンジオテンシン I を測定する間接法、DRC は活性型のレニンの特異的モノクローナル抗体で測定する直接法であり、その原理が異なる。従来、PRA が標準として用いられてきたが、近年では DRC の使用も増加している。しかし、PA 診断において両者のどちらが有用かについては結論が得られていない。そこで我々は、PA 診断における両者の有用性を比較するため、ベースライ

ンと機能確認検査時の検体で評価・分析した。

方法・対象

対象は2022年4月から2024年9月までに当科に機能確認検査のために入院した患者72例とした。カプトプリル負荷試験（CCT）、生理食塩水負荷試験（SIT）、およびフロセミド立位試験（FUT）を実施し、いずれか1つ以上が陽性でPAと診断した（PA群）。すべて陰性の場合には非PA群とした。さらにPA群は、局在診断によって片側群と両側群に分類した。統計解析では、連続変数の比較にスチューデントのt検定またはマンホイットニーのU検定を、カテゴリ変数の比較にカイ二乗検定を用いた。2変数間の相関性はスピアマンの順位相関係数を用いて評価し、回帰直線の算出には最小二乗法を用いた。なお本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認6109号）の承認を得たものである。

次の3つの解析を実施した。①まず、「レニン反応性」を次のように定義し、評価した。薬剤投与後にレニン値が上昇する検査をレニン刺激検査（CCTおよびFUT）、レニン値が減少する検査をレニン抑制検査（SIT）に分類したうえで、レニン刺激検査においてレニン値が上昇した場合、あるいはレニン抑制検査においてレニン値が減少した場合に「レニン反応性あり」と定義した。そして、各機能確認検査におけるPRAとDRCの「レニン反応性」を評価し、群間比較した。②各機能確認検査の各採血時点におけるPRAとDRCの相関およびその変化についてDRC/PRA比を用いて解析し、群間比較した。③一般的なPRAとDRCの相関評価のため、PA群と非PA群のベースライン値を比較した。

結果

対象となった72例のうち41例をPAと診断し、PA群と非PA群に分類した。またPA群の31例で局在診断を実施し、15例を片側群、16例

を両側群へ分類した。

① レニン反応性

PA 群におけるレニン反応性が認められた患者割合は、CCT 90 分時点で PRA 22.0%、DRC 70.0%と、有意な差を認めた ($p<0.001$)。SIT 240 分時点でも、PRA 41.0%、DRC 92.3%と有意な差を認めた ($p<0.001$)。FUT 120 分時点でも、PRA 81.5%、DRC 100% ($p=0.004$) と有意な差を認めた。非 PA 群でも同様の結果であった。

② 各機能確認検査における DRC/PRA 比の変化

PA 群と非 PA 群で DRC/PRA 比を比較したが有意差は認めなかった。PA サブタイプ別（片側群 vs 両側群）で、一部の採血時点において片側群が有意に低値を示した。

③ PRA と DRC の一般的な相関

ベースライン値および機能確認検査前値において PRA と DRC の間に、非 PA 群で有意な正の相関を認めた ($r=0.954$ 、 $R^2=0.911$ 、 $p<0.001$)。PA 群でも正の相関を認めたが、相関係数は非 PA 群より低かった ($r=0.416$ 、 $R^2=0.173$ 、 $p<0.001$)。

考察

まずレニン反応性について、DRC の方が PRA よりも各機能確認検査のレニン反応性陽性率が有意に高かった。この理由として、両者の検査特性の違いが想定された。すなわち、PRA は定量下限値が高く、低レニン血症をきたす PA において定量下限未満となった検体が多いため、各検査の刺激に対して PRA が変動しなかったこと、また、PRA と DRC の最小増減単位はそれぞれ 0.1 ng/mL/h、0.01 pg/mL であり、DRC の方がレニンの微小な変化を数値化可能なためと考えた。このことから各機能確認検査における DRC の有用性が示唆された。

次に、DRC/PRA 比について、複数の採血時点で片側群は両側群より有意に低値だった。一般的に片側群では両側群よりレニン抑制が強い

い。ここで分母の PRA が多くの検体で定量下限に達しており、それ以上の低値を表現できずに一定で変化しない一方で、分子の DRC は低レニン域でも感度が良好であり、片側群の高度低レニン値を測定可能なため、片側群の DRC/PRA 比が低値になったと考えられた。

最後に、一般的な評価として PRA と DRC は正相関を示したが、PA 群では非 PA 群よりも相関係数が低かった。これは PA 群では非 PA 群に比してより強いレニン抑制により、PRA では定量下限未満となる検体が多く、低レニン域で相関に歪みが生じた影響と考えた。

結論

DRC は低レニン領域での高い測定感度によりレニンの微小変化を検出可能で、PA の診断において PRA を補完する情報を提供する。