

原発性アルドステロン症の新しいガイドライン

小出尚史* 横手幸太郎**

●はじめに

原発性アルドステロン症 (PA) は二次性高血圧の中で最も頻度が高く、決してまれな疾患ではない。また本態性高血圧と比較して、脳・心血管イベントの発生リスクが高く、さらに慢性腎臓病の発症にも関与している。PAを診断し適切に治療することは、これらの合併症を予防するうえでも重要である。このたび、日本内分泌学会から「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」¹⁾が発表されたので、その内容の一部を紹介する。

①新ガイドラインの作成とポイント

2016年にPA診療の標準化を図るためにコンセンサス・ステートメントが作成された。このステートメントを土台に新たに作成されたのが2021年のガイドラインである。この新ガイドラインは、実臨床のニーズに即した24のclinical questionを基に構成され、エビデンスと推奨レベル標記は平易かつ具体的で理解しやすく、非常に利便性に優れた内容となっている。

新ガイドラインのポイントを表1に示す。2021年4月から、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 測定法がRIA法からCLEIA法に完全に移行した。CLEIA法では測定値が従来のRIA法の1/2~1/3となる。たとえばRIA法で120pg/mLの場合はCLEIA法では50~60pg/mL程度になる。そこで、新ガイドラインでは臨床診断の基準値 (カットオフ) の見直しがなされた。

②スクリーニング

対象は高血圧患者全般が望ましいが、その中

表1 「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」のポイント

- ・PAが疑われる高血圧患者で積極的にスクリーニングを行う。
- ・スクリーニングでは、血漿アルドステロン濃度 (PAC) とレニンの比 (ARR) ≥ 200 (CLEIA法) かつ PAC (CLEIA法) $\geq 60\text{pg/mL}$ で陽性と判定する。
- ・CLEIA法ではRIA法よりPAC測定値が低値を示すことから、新旧測定法間で判定が乖離する症例が予想される。
- ・RIA法を用いた場合とCLEIA法を用いた場合のカットオフの間を境界域と設定し、暫定的に陽性とする。
- ・副腎静脈サンプリング (AVS) の実施には個々の患者ごとに慎重に実施適応を検討する。
- ・片側性PAでは病変側の副腎摘出術、両側性PAや手術を希望しない、あるいは手術適応がない場合は、MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う。

[日本内分泌学会監修, 日本内分泌学会「原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水準向上」委員会編: 日内分泌会誌 2021; 97 (Suppl): i-53より作成]

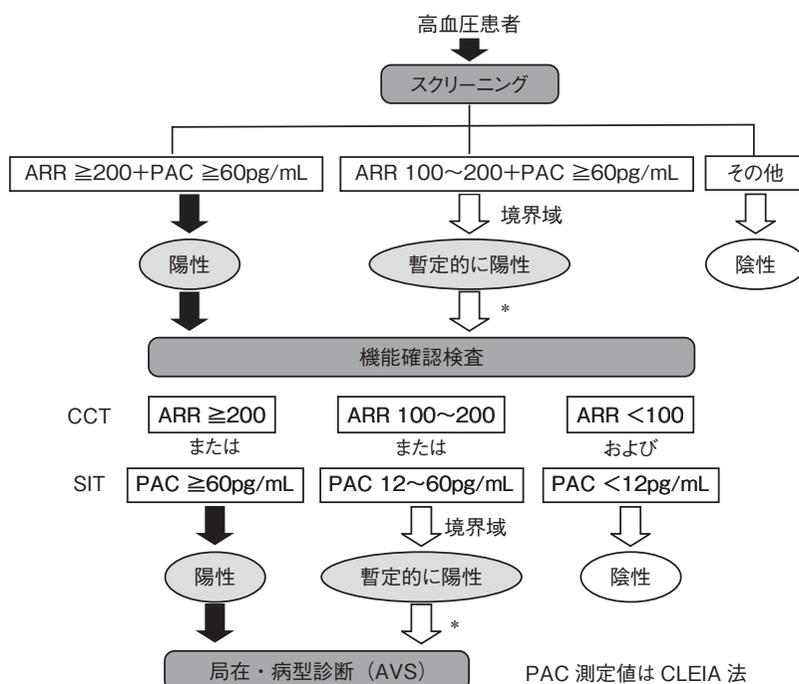
表2 原発性アルドステロン症高有病率の高血圧

低カリウム血症合併 (利尿薬投与例を含む)
治療抵抗性高血圧
40歳未満での高血圧発症
未治療時150/100mmHg以上の高血圧
副腎腫瘍合併
若年での脳卒中発症
睡眠時無呼吸症候群合併

[日本内分泌学会監修, 日本内分泌学会「原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水準向上」委員会編: 日内分泌会誌 2021; 97 (Suppl): i-53]

でも特にPAの有病率が高い高血圧群でのスクリーニングを推奨している (表2)。PAC/レニン比 (ARR) ≥ 200 (CLEIA法) かつ PAC (CLEIA法) $\geq 60\text{pg/mL}$ で陽性と判定する (図1)。新旧測定法間で判定が乖離する症例が予想されることから、偽陰性防止のために、RIA法を用いた

*こいで・ひさし: 千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学 講師, **よこて・こうたろう: 同教授



*患者ニーズ、臨床所見（低カリウム血症や副腎腫瘍の有無など）を考慮して検査方針を決定

図1 新ガイドラインにおける原発性アルドステロン症のスクリーニングおよび機能確認検査のアルゴリズム

〔日本内分泌学会監修，日本内分泌学会「原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水準向上」委員会編：日内分泌会誌 2021；97（Suppl）：i-53より作成〕

場合と CLEIA 法を用いた場合のカットオフの間を境界域と設定し、「暫定的陽性」としている。暫定的陽性は、患者ニーズと臨床所見に基づき個別に検査方針を決定する。2021年4月以降、測定法の変更に気付かないまま陰性と診断された症例がないか、確認していただきたい。また検査における体位の推奨や検査前の服薬の影響についても記載している。

③機能確認検査

比較的簡便で、感度・特異度にエビデンスのあるカプトプリル負荷試験（CCT）もしくは生理食塩水負荷試験（SIT）が用いられることが多い（図1）。スクリーニング陽性例で、低カリウム血症（血清カリウム濃度 $<3.5\text{mEq/L}$ ）、PAC（CLEIA法） $>100\text{pg/mL}$ 、およびレニンが検出

限界以下という、すべての条件を満たす場合は、機能確認検査を省略してPAの確定診断が可能である。

カプトプリル負荷試験：外来で施行することが比較的容易で、負荷後（60分または90分）のARRでのみ判定し、PAC値は用いない。「ARR境界域」により暫定的陽性基準を設けていることはスクリーニングと同様である。

生理食塩水負荷試験：負荷後（4時間）のPAC値（CLEIA法）で判定する。「PAC境界域」により暫定的陽性基準が設けられた。

④副腎静脈サンプリング（adrenal venous sampling：AVS）

PA診断後、患者に手術希望があれば、局在診断のためにAVS（感度95%、特異度100%）の

実施を検討する。一方、病型推定の一例として、CTとAVSの局在診断が一致する確率は、副腎CTで片側に1cm以上の結節を認め低カリウム血症の場合は70.6%、正カリウム血症の場合は23.8%であり、両側副腎に腫瘍を認めず低カリウム血症の場合は38.1%、正カリウム血症の場合は6.2%であった²⁾。新ガイドラインでは、AVS実施なしに病型・局在診断、治療を行うための検討方法、およびAVS実施時の局在判定の指標、判定方法が提示された。

⑤治療・予後

PAの治療方針は、片側性PAと、両側性PAや手術の適応・希望がない場合により異なる。

1. 手術療法

病変側の切除により、アルドステロン過剰や低カリウム血症などの生化学的治癒と、高血圧の改善などの臨床的治癒が期待できる。その割合はそれぞれ94%、約30~52%と報告されている。

2. 薬物療法

ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬を第一選択薬として、血漿レニン活性(PRA)の抑制解除を目安に臓器障害の改善、増悪を評価する。血圧管理が良好でも、MR刺激による臓器障害から保護する意味で、MR拮抗薬が推奨される。MR拮抗薬を用いた薬物療法を行う意義の1つとして、高血圧や低カリウム血症の管理とPRA抑制解除(PRA \geq 1ng/mL/時)を行うことにより、心・腎血管リスクを本態性高血圧と同等にまで改善できることが報告されている³⁾。

そのほか、PAの周術期管理、通常治療で血圧管理が良好かつ正カリウム血症のPA患者、妊娠中のPA管理、精査を希望しないPA疑い患者

における推奨対処法、治療法が示された。

3. その他の治療法

2021年6月に、PAのラジオ波焼灼療法が保険適用となった。実施要件により施行可能な施設に限りはあるものの、治療選択の幅が増えたと言える。

●おわりに

PACとレニンの測定感度が格段に向上したことから、おのおのに適切なカットオフ値を設定した新たなスクリーニング法の開発が期待される。また、末梢血のステロイドプロファイリングによる病型診断の可能性や、術後CYP11B2免疫染色を用いた病理診断の有用性の検討、治療面でのMR拮抗薬の果たす役割のさらなるエビデンスの蓄積など、さらに充実したPA診療の実現も望まれる。

「原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021」は、PA診療の最新の知見がまとめられており、PAを適切に診断・治療するために、ぜひ参考にしていただきたい。

[COI開示] 横手幸太郎：第一三共(株)、ファイザー(株)

文 献

- 1) 日本内分泌学会監修, 日本内分泌学会「原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水準向上」委員会編: 原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021. 日内分泌会誌 2021; 97 (Suppl): i-53.
- 2) Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, *et al*: Significance of computed tomography and serum potassium in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 900-908.
- 3) Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, *et al*: Cardio-metabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 51-59.