

原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-

日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会
西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克敏、田辺晶代、田村尚久、齋藤淳

【研究要旨】

日本内分泌学会および厚生労働省副腎斑会議（藤枝班）の後援と承認を受けて原発性アルドステロン症の診断治療指針の策定を行った。平成 18 年 5 月 19 日神戸国際会議場にて第一回原発性アルドステロン症検討委員会を開催し、一般医家向けと専門医向けにガイドライン作成を開始した。数回の検討委員会を開催した後その原案は平成 21 年 6 月～8 月にかけて日本内分泌学会評議員のパブリックコメントを求め、同時に厚生労働省副腎斑（藤枝班長）の班員による査読を経た後、最終的なガイドラインを作成した。このガイドラインは日本人の本疾患に関するエビデンスを元に構成されていることが特徴の一つであり、一般医家、さらには内分泌代謝あるいは高血圧循環器領域の専門医師にとっても本疾患の診療の際には直ちに役立つ有益な情報を記したものである。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症は、副腎皮質病変により、アルドステロンの自律的過剰分泌が生じ、ナトリウム(Na)貯留による高血圧、カリウム(K)排泄増加による低K血症、アルドステロン過剰による臓器障害（脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、心肥大、不整脈、腎不全等）を示す疾患である。最初に副腎腫瘍による原発性アルドステロン症を報告した Conn によると、原発性アルドステロン症は、全高血圧患者の 20%以上と極めて頻度の高い疾患と考えられていたが、その後の低 K 血症を疾患特異的症状として調査した研究では高血圧患者の 1%以下の稀少疾患と言われてきた。しかし最近の研究では、原発性アルドステロン症において、従来から本疾患の特徴的な所見と考えられていた低 K 血症を示す患者の割合は、海外では 9～37% (5)、わが国では 18%と低く (6,7)、特にわが国では低 K 血症をマーカーとして原発性アルドステロン症を診断することは難しいことが明らかになって

きた。さらに最近の、アルドステロン/レニン比 (aldosterone-renin ratio: ARR)を用いて高血圧患者のスクリーニングを行った日本の報告では、原発性アルドステロン症は高血圧患者の 3.3%～10%前後であり、二次性高血圧の中で最も頻度の高い疾患であると報告されるようになった。従って、低 K 血症の有無で高血圧患者の中から原発性アルドステロン症の診断を行うと、その多くを見逃す可能性があることが明らかとなった。原発性アルドステロン症は、的確な診断に基づいた。基づいた適切な治療を行うことで高血圧の治癒および臓器障害の予防が期待できる二次性高血圧である。従って、原発性アルドステロン症の手術治療を選択する際には、現在、原発性アルドステロン症原因病変の局在診断で最も正診率が高いとされる副腎静脈採血を、可能な限り行うべきだと考えられる。以上をふまえ本疾患のガイドライン策定を行った。

B. 研究方法

スクリーニング

1. 対象症例

1) 一般医家向けではより多く発見するために、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 測定時の採血条件をあまり厳格に規定せず、初診高血圧症例全例で積極的に PRA、PAC を測定する事とした。

2) 専門医療機関向けでは、高血圧症例全例を対象とした。難治性高血圧、II 度から III 度の高血圧、低 K 血症症例等ばかりでなく、少なくとも専門医療機関においては、高血圧であれば本疾患を念頭におき、高血圧症例全例を対象とし積極的に PRA、PAC を測定する事とした。

2. スクリーニング法

上記、対象症例 1)、2) にて、原発性アルドステロン症のスクリーニング検査は、PAC と PRA を同時に測定し PAC/PRA 比 (ARR) を算出し、ARR > 200 で本疾患をスクリーニングする (11) (注意: ARR > 200 かつ PAC > 120 ~ 150 pg/ml であれば本疾患の可能性が高くなる)。なお、薬物治療中であれば多くの降圧薬がレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (renin-angiotensin-aldosterone: RAA) 系に影響する。

4. 降圧薬による血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC) への影響に関して
1) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB)、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬は、PRA を増加させ、PAC を低下させるため、ARR は低下する (偽陰性の危険)。
2) β 遮断薬は、PRA を高度低下させ、PAC を低下させるため、ARR は増加する。このため本態性高血圧であっても原発性アルドステロン症の診断となる可能性がある (偽陽性の危険)。2 週間以上内服中止してからスクリーニングすることが望ましい。
3) Ca 拮抗薬は、PRA を増加させ、PAC は不変または低下させるため、ARR は低下する (偽陰性の危険)。
4) 利尿薬やアルドステロン拮抗薬は、PRA と PAC を増加させるが、PRA の増加が PAC の増加を上回るため、ARR は低下する (偽陰性の危険)。

確定診断法

ARR が高値の場合は、副腎静脈採血による病型分類の前に、3 つの確認検査 (カプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験) の内 2 種以上の検査を行い、確定診断を行うことを推奨する。なお、これらの検査は原則として専門医療機関で行う。

病型分類

原発性アルドステロン症と診断された患者では腹部 CT を実施するが、副腎腫瘍が確認された場合でも非機能性副腎腺腫、褐色細胞腫、Cushing 症候群や subclinical Cushing 症候群のコルチゾール産生腺腫、副腎癌の合併の可能性についても十分な検索を行う。患者が外科的処置可能な身体状況であり、外科手術による原発性アルドステロン症の治療を希望する場合は、副腎静脈採血 (adrenal venous sampling: AVS) を行ってアルドステロンの過剰分泌部位が両側性なのか片側性なのか、また片側性であれば右副腎が原因か左副腎が原因かを鑑別することが必要となる。

治療

原発性アルドステロン症は、病型により治療法が異なるため、病型分類が重要である。

(1) 副腎静脈採血で、片側副腎からのアルドステロン過剰分泌が原因と診断された場合は、腹腔鏡下内視鏡的副腎摘出術の適応となる。その方法は、ア) 経腹膜到達法 (経腹膜前方到達法、経腹膜側方到達法がある)、並びに、イ) 後腹膜到達法 (後腹膜側方到達法と後腹膜後方到達法がある) である。経験を積んだ施設において安全に腹腔鏡による待機手術を受けることが望ましい。日本泌尿器科学会と日本 Endourology and ESWL 学会では泌尿器腹腔鏡技術認定制度を導入しており、技術認定取得者の一覧は学会ホームページにて閲覧可能である (<http://square.umin.ac.jp/jsee/>)。摘出後は、病理検索で最終診断する。APA と IHA は H.E 染色とともに副腎皮質球状層の過形成が認められるため、APA 特に微細な APA と IHA の鑑別にはステロイド合成酵素の免疫組織染色による診断が重要である。アルドステロン合成酵素の

染色には凍結切片が必要となるが、ホルマリン標本で染色可能な 3β -hydroxysteroid dehydrogenase(3β -HSD)染色でも診断が可能である。IHA では過形成を生じた副腎皮質球状層ではアルドステロン合成酵素 (P450Aldo) と 3β -HSD が陽性であるが、APA に随伴する副腎皮質球状層の過形成では P450Aldo と 3β -HSD の発現に減弱が認められる。

(2) 両側からのアルドステロン過剰分泌が原因の場合、または片側性と診断されても手術不能な場合や患者が手術を望まない場合は、内科的治療としてアルドステロン拮抗薬の使用を推奨する。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Angela M. Leung, Hironobu Sasano, Tetsuo Nishikawa, David B. McAneny, and Alan O. Malabanan: Multiple unilateral adrenal adenomas in a patient with primary hyperaldosteronism. *Endocr Pract.* 14 (1): 76-79, 2008.
- 2) Masao OMURA and Tetsuo NISHIKAWA: Adrenal Venous Sampling (AVS) Is Essential for Detecting Unilateral or Bilateral Adrenal Lesion In Primary Aldosteronism. *Endocrine Journal* 56 (3) :533, 2009.
- 3) Yuzuru Ito, Koichiro Yoshimura, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Hiroko Ito, Hiroshi Furukawa, Kazuhiro Okura, Mutsumu Fukata, Toshio Konishi, and Tetsuo Nishikawa: Successful treatment of a mycotic aortic pseudoaneurysm in a patient with type 2 diabetes mellitus while treating primary aldosteronism with spironolactone *J Atheroscler Thrombosis* 17 : 771-775, 2010
- 4) Tetsuo Nishikawa, Yoko Matsuzawa, Sachiko Suematsu, Jun Saito, Masao Omura, Tomoshige Kino: Effect of atorvastatin on

aldosterone production induce by glucose, LDL or angiotensin II in human renal mesangial cells. *Arzneim. - Forsch* 60 (7) : 445-451, 2010.

5) Tetsuo Nishikawa and Masao Omura: Commentary: Should primary aldosteronism be diagnosed among normotensive subjects during general health check-up and/or at general outpatient clinics? *Hypertens Res* 21 October; doi:10.1038/hr.2010.202 (advance online publication)

6) Tetsuo Nishikawa, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura: Is it possible to extirpate cardiovascular events in primary aldosteronism after surgical treatment. *Jpn Clin Med* 2010;1:21-13.

2. 学会発表

1. Omura Masao, Jun Saito, Yoko Matsuzawa, Hiroko Ito, Tetsuo Nishikawa. Unexpectedly high prevalence of primary aldosteronism among Featured Research Session 01, hypertensives in Japan -New Clinical Aspect for Hypertension- The 72nd annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. March 28-30, 2008, Fukuoka International Congress Center
2. 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳: (シンポジウム) : 高血圧症患者の5~15%は原発性アルドステロン症? 第105回日本内科学会 講演会 東京国際フォーラム、2008年4月
3. 西川哲男: 内分泌学会臨床重要課題 原発性アルドステロン症の診断指針の検討—PAの診断治療ガイドライン策定に向けて—第81回日本内分泌 2008年5月16日~18日、青森
4. 大村昌夫、齋藤淳、松澤陽子、伊藤浩子、齋藤寿一、西川哲男 原発性アルドステロン症の新しいスクリーニング法 第105回日本内科学会 講演会 東京国際フォーラム 2008年4月11日~13日
5. 大村昌夫、左右各々2本の副腎静脈の片側からのホルモン過剰分泌が診断された原発性アルドステロン症とスブクリニカルクッシング症候

群の一例. 第 81 回日本内分泌 2008 年 5 月 16 日～18 日、青森

6. 大村昌夫 原発性アルドステロン症と他の副腎疾患の頻度と診断上の問題点 クリニカルアワー5、 原発性アルドステロン症：診断と治療の課題 第 81 回日本内分泌学会学術総会 2008 年 5 月 16 日～18 日、青森

7. 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳：(イーブニングセミナー) 原発性アルドステロン症の診療ガイドライン UpDate、第 12 回 日本心血管内分泌代謝学会 学術総会 熊本 2008 年 11 月

8. J. Saito, M. Omura, H. Ito, Y. Matsuzawa, M. Nagata, K. Yamaguchi, T. Nishikawa: Primary aldosteronism causes renal dysfunction-Examination of kidney function before and after surgery. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

9. M. Omura, T. Saito, J. Saito, H. Ito, T. Nishikawa: Possible involvement of aldosterone in regulation of adipocytokines in hypertensives with metabolic syndrome during treatment with telmisartan or amlodipine. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

10. M Omura, T Saito, K Makita, Y Bandai, T Nishikawa, : Prevalence of primary aldosteronism in Tokyo. Comparative study on screening test among hypertensives. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

11. Masao Omura, Tetsuo Nishikawa: Endocrine hypertension plays a crucial role in inducing resistant hypertension. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese

Circulation Society Grand Prince Hotel Kyoto March 2010

12. Y. Matsuzawa, J. Saito, H. Ito, M. Omura, T. Nishikawa: Possible involvement of cortisol-induced MR activation in diabetic nephropathy-effect of high glucose on cortisol production in human mesangial cells, The European Association for the Study of Diabetes, 44th Annual Meeting, Rome, Sept., 2008

13. Tetsuo Nishikawa, Masao Omura, Kohzoh Makita, and Hironobu Sasano: Super-selective ACTH-stimulated Adrenal Venous Sampling can Simply Differentiate Bilateral Adrenal Hyperplasia from Bilateral Adenomas in Primary Aldosteronism, 35th INTERNATIONAL ALDOSTERONE CONFERENCE, Washington, DC., June, 2009

14. T. Nishikawa, Y. Matsuzawa, J. Saito, M. Omura, S. Suematsu, T. Kino: High Glucose Induces Cortisol Production in Human Mesangial Cells, THE ENDOCRINE SOCIETY'S 91th Annual Meeting, Washington, DC, June, 2009

15. 西川哲男：共催教育講演、原発性アルドステロン症の最近の話題、第 82 回 日本内分泌学会 学術総会 群馬県民会館、2009 年、4 月

16. 西川哲男：(シンポジウム)原発性アルドステロン症診療の最前線と放射線科医の役割-副腎ステロイド産生調節機構とその異常、第 68 回 日本医学放射線学会総会 パシフィコ横浜、2009 年 4 月

17. 木村伯子、齋藤淳、西川哲男、三浦幸男、伊藤貞嘉：(クリニカルアワー) 悪性褐色細胞腫の診断と治療指針：早期診断は可能か 組織スコアリングの現状、第 82 回 日本内分泌学会 学術総会 群馬県民会館、2009 年 4 月

18. 西川哲男：教育講演-見逃されている二次性高血圧-高血圧の 10 人に一人は原発性アルドステロン症?-第 41 回 日本内科学会 九州支部主催 生涯教育講演会、2010 年 1 月

19. 松澤陽子、斎藤 淳、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男：原発性アルドステロン症における糖代謝異常に関する検討、第 53 回 日本糖尿病学会 年次学術集会、2010 年 5 月
20. 堅尾怜子、斎藤 淳、佐久間一基、渡邊隆史、松澤陽子、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男：原発性アルドステロン症(PA)における結節性甲状腺腫合併頻度の前向き調査、第 10 回 日本内分泌学会 関東甲信越支部 学術集会、2010 年 7 月
21. 渡邊隆史、佐久間一基、斎藤 淳、松澤陽子、大村昌夫、末松佐知子、西川哲男：GLP-1 は、コルチゾール産生腫瘍のステロイド産生調節因子である、第 18 回 日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2010 年 11 月
22. 佐久間一基、渡邊隆史、松澤陽子、斎藤 淳、大村昌夫、末松佐知子、西川哲男：摘出副腎組織での steroidogenic enzyme を指標とした原発性アルドステロン症の確定診断法、第 18 回 日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2010 年 11 月
23. Takashi Watanabe, Masao Omura, Kohzoh Makita, Yoko Matsuzawa, Tetsuo Nishikawa. Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling should be done in patients with primary aldosteronism associated with cortisol-producing adenoma. International Symposium for aldosterone and related Substance in Hypertension. Sendai March 23 and 24, 2010
24. Masao Omura, Kohzoh Makita, Hironobu Sasano, Kunio Yamaguchi, Tetsuo Nishikawa. The Rapid ACTH Test is Useful for Diagnosing Primary Aldosteronism in Hypertensive Patients with Hyporeninemic Hyperaldosteronemia. Sendai March 2010 25. Kazunari Kamiko, Masao Omura, Kohzoh, Makita, Toshikazu Saito, Tetsuo Nishikawa. Unexpectedly high incidence of hyperaldosteronism due to CT-undetectable unilateral adrenal lesion among primary aldosteronism. International Symposium for aldosterone and related Substance in Hypertension Sendai March 23 and 24, 2010 25. Nishikawa T, Omura M, Saito J, Matsuzawa M, Saito T. Prevalence of primary aldosteronism in Japan-unexpectedly high incidence of unilateral CT-undetectable adrenal lesion.. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
26. Watanabe T, Omura M, Makita K, Matsui S, Matsuzawa Y, Nishikawa T. Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling; A new diagnostic method for differentiating bilateral aldosterone-producing adenomas from idiopathic hyperaldosteronism. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
27. Omura M, Makita K, Saito T, Nishikawa Tetsuo. Re-evaluation how to screen and confirm primary aldosteronism. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
28. Saito J, Omura M, Katagiri K, Hanyu S, Sasano H, Nishikawa T. A first-reported case of cortisol-producing adenoma, co-existed with thyroid follicular carcinoma inside the adrenal gland. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
29. Matsuzawa Y, Omura M, Saito J, Nishikawa T. Obesity seems to affect prognosis of hypertension in primary aldosteronism after surgical treatment. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
30. 大村昌夫 牧田幸三、松井青史、山口邦雄、松澤陽子、斎藤淳、西川哲男:超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血診断による副腎皮質腫瘍性歯冠の外科的切除範囲縮小の試み第107回日本内科学会講演会 2010年4月9日~11日 東京

国際フォーラム

31. Masao Omura, Tetsuo Nishikawa, Seishi Matsui, Kohzoh Makita, Hironobu Sasano: Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling can differentiate bilateral aldosterone-producing adenomas from idiopathic hyperaldosteronism. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan. The Grand Hall, Tokyo, May 15-16, 2010
32. Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa. Characteristics of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan. The Grand Hall, Tokyo, May 15-16, 2010
33. Omura M, Makita K, Yamaguchi K, Sasano H, Nishikawa T: A new methods of

super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling is revolutionarily useful for treatment of primary aldosteronism. 20th European Meeting on hypertension. Oslo Norway, 2010 6. 18-21

34. 大村昌夫、松澤陽子、齋藤寿一、西川哲男
高血圧患者における肥満とアルドステロン濃度、
血圧についての検討 第 31 回日本肥満学会
2010 年 10 月 1 日～2 日 前橋テルテルサ。

35. 大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男: 原
発性アルドステロン症における臓器障害合併に
及ぼす因子の検討. 第 33 回日本高血圧学会総
会 2010 年 10 月 15 日～17 日 福岡国際会議
場

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。

超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血診断に基づく

機能性副腎皮質腺腫の片側副腎部分切除による治療

研究分担者	西川哲男	横浜労災病院内分泌代謝科 院長
研究協力者	大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳	横浜労災病院内分泌代謝科
研究協力者	牧田幸三	東京北社会保険病院放射線科
研究協力者	松井青	横浜労災病院放射線 IVR 科
研究協力者	井上淳、永田眞樹、山口邦雄	横浜労災病院泌尿器科

【研究要旨】

高血圧の約 5-10%の原因となる原発性アルドステロン症の原因疾患であるアルドステロン産生腺腫の治療は従来片側副腎全摘で行なわれてきた。今回我々が開発した超選択的 ACTH 負荷副腎静脈再悦による診断をもとに、アルドステロン産生腺腫を含めた片側副腎部分切除を可能とし、さらに両側副腎ホルモン産生腺腫の外科的治療も可能とした。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症の原因疾患であるアルドステロン産生腺腫(APA)やクッシング症候群の原因となるコルチゾール産生腺腫(CPA)は、従来腫瘍を含めた片側副腎全摘術で治療が行われてきた。しかしこの治療法では必ずしも切除の必要のない腺腫に附随した正常副腎も同時に切除されるため、両側副腎に切除対象となる副腎腺腫が合併した場合、その後の治療が困難となる。

本研究班の支援を頂き開発した副腎静脈採血用のマイクロカテーテルである Omura-Makita カテーテル (OM-C) は、その後副腎静脈分枝での採血が可能なが判明し、従来の副腎静脈採血法で採血を行っていた副腎中心静脈からさらに上流の副腎静脈分枝での採血を可能とした。そしてこの採血法と ACTH 刺激後アルドステロン(A)>14000pg/dl でアルドステロン過剰分泌、非腫瘍部の副腎静脈血での ACTH 刺激後コルチゾール(C)<380μg/dl で腫瘍からの C 過剰分泌を診断する超選択的

ACTH 負荷副腎静脈採血法 (SS-ACTH-AVS) を 2008 年から開始し、本班の 2008 年度報告会で報告した。その後 SS-ACTH-AVS は、副腎腫瘍自体からの A や C の過剰分泌を診断可能なことが判明した。この結果 APA と特発性アルドステロン症(IHA)の鑑別が可能になり、従来の副腎静脈採血法では、両側副腎からの A 過剰を示すため鑑別が困難であった両側副腎の APA と IHJA の鑑別診断も可能となり、この成果は、本班の 2009 年度報告会で報告した。

今回 SS-ACTH-AVS の診断をもとに、片側副腎 APA や両側副腎 APA、各々別個の副腎に APA と CPA が合併した症例で、副腎腫瘍を含めた片側副腎部分切除を行い、その安全性、治療効果を検討したので報告する。

B. 研究方法

SS-ACTH-AVS により診断を行い片側副腎部分切除を行った片側副腎 APA11 例、両側副腎 APA 3 例、顕性クッシング症候群の原因となっている CPA と原発性アルドステロン症の

原因となっている APA を各々別個の副腎に合併した 3 例の臨床記録を retrospective に検討した。

APA の診断は APA の存在する副腎中心静脈と APA からの血流を受ける副腎静脈分枝で $A > 14000 \text{ pg/dl}$ 、それ以外の中心静脈と分枝で $A < 14000 \text{ pg/dl}$ で行った。また、CT で確認されている腫瘍の存在する副腎の中心静脈とその腫瘍から血液還流をうける副腎静脈分枝で $C > 380 \mu\text{g/dl}$ 、それ以外の中心静脈と副腎分枝で $C < 380 \mu\text{g/dl}$ の場合 CPA の診断とした。

副腎腫瘍を含めた片側副腎部分切除は、腹腔鏡下手術の際、副腎腫瘍が目視で確認され静脈処理が可能な場合行った。摘出副腎は病理検査を行った。また全例で術前後に ACTH 負荷試験を行った。

C. 研究結果

SS-ACTH-AVS の結果を表 1 と 2 に示す。片側副腎 APA 症例 (APA1-5) では右副腎の、APA 6-11 では左副腎の腫瘍を含めた部分切除を腹腔鏡下手術で施行した。両側 APA の症例 BIt-APA1-3 では右副腎の腫瘍を含めた部分切除を施行した。顕性クッシング症候群の CPA と原発性アルドステロン症の APA の合併が SS-ACTH-AVS で診断された CPA+APA1-3 では左副腎の CAP を含めた部分切除を行った。

副腎腫瘍を含めた片側副腎部分切除を行った 17 例の病理検査で腺腫の皮膜を損傷することなく腺腫の完全摘出が確認された。

APA1-11 では ACTH 負荷試験で認められた A の過剰分泌は全例で正常化が認められた (図 1-A)。BIt-APA1-3 では術前認められた A 過剰分泌は改善したものの、軽度の A 過剰分泌を示し、手術を行っていない反対側副腎での APA の残存が示唆された (図 1-B)。

CPA+APA1-3 では、全例で術後 C の過剰分泌は消失した。術前認められた A 過剰分泌は術直後正常化したが、CPA+APA2,3 ではコルチゾール補充療法終了に伴い、A の過剰分泌が ACTH 負荷試験で認められるようになり、CPA の存在した副腎の反対側副腎での APA の

残存が示唆された。

D. 考察

副腎皮質ホルモン分泌過剰症では SS-ACTH-AVS を行うことで、A の瀰漫性過剰分泌、A や C の副腎腫瘍からの過剰分泌を診断可能となった。そしてこの診断をもとに腺腫を含めた片側副腎部分切除が技術的に可能な症例で施行することで、原発性アルドステロン症やクッシング症候群の治療の得られることが判明した。

さらに SS-ACTH-AVS で両側副腎に機能性腺腫が診断された症例では、まず一侧の腫瘍を含めた部分切除を行いその副腎の正常部位を温存することで、将来反対側副腎の外科的治療の可能性を残すことができるものと考えられた。

E. 結論

SS-ACTH-AVS は副腎皮質ホルモン過剰症の診断にきわめて有用であり、機能性副腎腺腫治療における手術範囲の縮小を可能とし、さらに両側機能性副腎腺腫治療への道も開かれる、と考えられた。

F. 健康危険情報

SS-ACTH-AVS による合併症は、通常の副腎静脈採血で知られている穿刺時の痛み、術後の右鼠径穿刺部の出血 (約 1%)、カテーテル操作にともなう静脈損傷 (2-3%)、副腎出血 (0.5-1%) が認められたが重篤な合併症の発生はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Angela M. Leung,¹ Hironobu Sasano, Tetsuo Nishikawa, David B. McAneny, and Alan O. Malabanan. Multiple unilateral adrenal adenomas in a patient with primary hyperaldosteronism. *Endocr Pract.* 14 (1): 76-79, 2008.

2. Omura M, Nishikawa T: Adrenal venous

sampling is essential for detecting unilateral or bilateral adrenal lesion in primary aldosteronism, *Endocrine Journal*, 56: 533, 2009

3. Yuzuru Ito, Koichiro Yoshimura, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Hiroko Ito, Hiroshi Furukawa, Kazuhiro Okura, Mutsumu Fukata, Toshio Konishi, and Tetsuo Nishikawa: Successful treatment of a mycotic aortic pseudoaneurysm in a patient with type 2 diabetes mellitus while treating primary aldosteronism with spironolactone *J Atheroscler Thrombosis* 17 : 771-775, 2010

4. Tetsuo Nishikawa, Yoko Matsuzawa, Sachiko Suematsu, Jun Saito, Masao Omura, Tomoshige Kino: Effect of atorvastatin on aldosterone production induced by glucose, LDL or angiotensin II in human renal mesangial cells. *Arzneim. - Forsch* 60 (7) : 445-451, 2010.

5. Tetsuo Nishikawa and Masao Omura: Commentary: Should primary aldosteronism be diagnosed among normotensive subjects during general health check-up and/or at general outpatient clinics? *Hypertens Res* 21, October; doi:10.1038/hr.2010.202 (advance online publication)

6. Tetsuo Nishikawa, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura.: Is it possible to extirpate cardiovascular events in primary aldosteronism after surgical treatment. *Jpn Clinic Med* 2010;1:21-13.

2. 学会発表

1. Omura Masao, Jun Saito, Yoko Matsuzawa, Hiroko Ito, Tetsuo Nishikawa. Unexpectedly high prevalence of primary aldosteronism among Featured Research Session 01, hypertensives in Japan -New Clinical Aspect for Hypertension- The 72nd annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. March 28-30, 2008,

Fukuoka International Congress Center

2. 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳: (シンポジウム): 高血圧症患者の 5~15%は原発性アルドステロン症? 第105回 日本内科学会 講演会 東京国際フォーラム、2008年4月

3. 西川哲男: 内分泌学会臨床重要課題 原発性アルドステロン症の診断指針の検討—PAの診断治療ガイドライン策定に向けて—第81回 日本内分泌 2008年5月16日~18日、青森

4. 大村昌夫、齋藤淳、松澤陽子、伊藤浩子、齋藤寿一、西川哲男 原発性アルドステロン症の新しいスクリーニング法 第105回日本内科学会講演会 東京国際フォーラム 2008年4月11日~13日

5. 大村昌夫、左右各々2本の副腎静脈の片側からのホルモン過剰分泌が診断された原発性アルドステロン症とサブクリニカルクッシング症候群の一例. 第81回日本内分泌 2008年5月16日~18日、青森

6. 大村昌夫 原発性アルドステロン症と他の副腎疾患の頻度と診断上の問題点 クリニカルアワー5、 原発性アルドステロン症: 診断と治療の課題 第81回日本内分泌学会学術総会 2008年5月16日~18日、青森

7. 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳: (イーブニングセミナー) 原発性アルドステロン症の診療ガイドライン Update、第12回 日本心血管内分泌代謝学会 学術総会 熊本 2008年11月

8. J. Saito, M. Omura, H. Ito, Y. Matsuzawa, M. Nagata, K. Yamaguchi, T. Nishikawa: Primary aldosteronism causes renal dysfunction-Examination of kidney function before and after surgery. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

9. M Omura, T Saito, K Makita, Y Bandai, T Nishikawa : Prevalence of primary aldosteronism in Tokyo. Comparative study on screening test among hypertensives. 18th Scientific Meeting European Society of

Hypertension & 22nd Scientific Meeting
International Society of Hypertension June
14-19, 2008, Berlin, Germany

10. M. Omura, T. Saito, J. Saito, H. Ito, T. Nishikawa: Possible involvement of aldosterone in regulation of adipocytokines in hypertensives with metabolic syndrome during treatment with telmisartan or amlodipine. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

11. Masao Omura, Tetsuo Nishikawa: Endocrine hypertension plays a crucial role in inducing resistant hypertension. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Grand Prince Hotel Kyoto March 2010

12. Y. Matsuzawa, J. Saito, H. Ito, M. Omura, T. Nishikawa: Possible involvement of cortisol-induced MR activation in diabetic nephropathy-effect of high glucose on cortisol production in human mesangial cells, The European Association for the Study of Diabetes, 44th Annual Meeting, Rome, Sept., 2008

13. Tetsuo Nishikawa, Masao Omura, Kohzoh Makita, and Hironobu Sasano: Super-selective ACTH-stimulated Adrenal Venous Sampling can Simply Differentiate Bilateral Adrenal Hyperplasia from Bilateral Adenomas in Primary Aldosteronism, 35th INTERNATIONAL ALDOSTERONE CONFERENCE, Washington, DC., June, 2009

14. T. Nishikawa, Y. Matsuzawa, J. Saito, M. Omura, S. Suematsu, T. Kino: High Glucose Induces Cortisol Production in Human Mesangial Cells, THE ENDOCRINE SOCIETY'S 91th Annual Meeting, Washington, DC, June, 2009

15. 西川哲男: 共催教育講演、原発性アルドステロン症の最近の話題、第 82 回 日本内分泌学会 学術総会 群馬県民会館、2009 年、4 月

16. 西川哲男:(シンポジウム)原発性アルドステロン症診療の最前線と放射線科医の役割-副腎ステロイド産生調節機構とその異常、第 68 回 日本医学放射線

学会総会 パシフィコ横浜、2009 年 4 月

17. 木村伯子、齋藤淳、西川哲男、三浦幸男、伊藤貞嘉:(クリニカルアワー) 悪性褐色細胞腫の診断と治療指針: 早期診断は可能か 組織スコアリングの現状、第 82 回 日本内分泌学会 学術総会 群馬県民会館、2009 年 4 月

18. 西川哲男: 教育講演-見逃されている二次性高血圧-高血圧の 10 人に一人は原発性アルドステロン症?-第 41 回 日本内科学会九州支部主催 生涯教育講演会、2010 年 1 月

19. 松澤陽子、齋藤 淳、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男: 原発性アルドステロン症における糖代謝異常に関する検討、第 53 回 日本糖尿病学会 年次学術集会、2010 年 5 月

20. 壺尾怜子、齋藤 淳、佐久間一基、渡邊隆史、松澤陽子、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男: 原発性アルドステロン症(PA)における結節性甲状腺腫合併頻度の前向き調査、第 10 回 日本内分泌学会 関東甲信越支部 学術集会、2010 年 7 月

21. 渡邊隆史、佐久間一基、齋藤 淳、松澤陽子、大村昌夫、末松佐知子、西川哲男: GLP-1 は、コルチゾール産生腫瘍のステロイド産生調節因子である、第 18 回 日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2010 年 11 月

22. 佐久間一基、渡邊隆史、松澤陽子、齋藤 淳、大村昌夫、末松佐知子、西川哲男: 摘出副腎組織での steroidogenic enzyme を指標とした原発性アルドステロン症の確定診断法、第 18 回 日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2010 年 11 月

23. Takashi Watanabe, Masao Omura, Kohzoh Makita, Yoko Matsuzawa, Tetsuo Nishikawa. Super-selective

ACTH-stimulated adrenal venous sampling should be done in patients with primary aldosteronism associated with cortisol-producing adenoma. International Symposium for aldosterone and related Substance in Hypertension. Sendai March 23 and 24, 2010

24. Masao Omura, Kohzoh Makita, Hironobu Sasano, Kunio Yamaguchi, Tetsuo Nishikawa. The Rapid ACTH Test is Useful for Diagnosing Primary Aldosteronism in Hypertensive Patients with Hyporeninemic Hyperaldosteronemia. Sendai March 2010

25. Kazunari Kamiko, Masao Omura, Kohzoh, Makita, Toshikazu Saito, Tetsuo Nishikawa. Unexpectedly high incidence of hyperaldosteronism due to CT-undetectable unilateral adrenal lesion among primary aldosteronism. International Symposium for aldosterone and related Substance in Hypertension Sendai March 23 and 24, 2010

26. Nishikawa T, Omura M, Saito J, Matsuzawa M, Saito T. Prevalence of primary aldosteronism in Japan-unexpectedly high incidence of unilateral CT-undetectable adrenal lesion.. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010

27. Watanabe T, Omura M, Makita K, Matsui S, Matsuzawa Y, Nishikawa T. Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling; A new diagnostic method for differentiating bilateral aldosterone-producing adenomas from idiopathic hyperaldosteronism. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010

28. Omura M, Makita K, Saito T, Nishikawa Tetsuo. Re-evaluation how to screen and confirm primary aldosteronism. 14th

International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
29. Saito J, Omura M, Katagiri K, Hanyu S, Sasano H, Nishikawa T. A first-reported case of cortisol-producing adenoma, co-existed with thyroid follicular carcinoma inside the adrenal gland. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010

30. Mstuzawa Y, Omura M, Saito J, Nishikawa T. Obesity seems to affect prognosis of hypertension in primary aldosteronism after surgical treatment. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010

31. 大村昌夫 牧田幸三、松井青史、山口邦雄、松澤陽子、斎藤淳、西川哲男:超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血診断による副腎皮質腫瘍性 歯冠の外科的切除範囲縮小の試み第 107 回日本内科学会講演会 2010 年 4 月 9 日~11 日 東京国際フォーラム

32. Masao Omura, Tetsuo Nishikawa, Seishi Matsui, Kohzoh Makita, Hironobu Sasano: Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling can differentiate bilateral aldosterone-producing adenomas from idiopathic hyperaldosteronism. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan. The Grand Hall, Tokyo, May 15-16, 2010

33. Yoko Matsuzawa, Saito Jun, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa. Characteristics of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan. The Grand Hall, Tokyo, May 15-16, 2010

34. Omura M, Makita K, Yamaguchi K, Sasano H, Nishikawa T: A new method of super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling is revolutionarily useful for treatment of primary aldosteronism. 20th European Meeting on hypertension. Oslo Norway, 2010 6. 18-21

35. 大村昌夫、松澤陽子、齋藤寿一、西川哲男
高血圧患者における肥満 t アルドステロン濃
度、血圧についての検討 第 31 回に本肥満学
会 2010 年 10 月 1 日～2 日 前橋テルサ.

36. 大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男: 原
発性アルドステロン症における臓器障害合併
に及ぼす因子の検討. 第 33 回日本高血圧学会
総会 2010 年 10 月 15 日～17 日 福岡国際会
議場

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

Split-tip micro catheter (OM-catheter)の特許
出願中.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし。

表1. 副腎部分切除を行った片側副腎アルドステロン産生腺腫のSS-ACTH-AVS所見

症例	CT所見	右副腎静脈Aldosterone (ng/dl) / Cortisol (µg/dl)				左副腎静脈Aldosterone (ng/dl) / Cortisol (µg/dl)		
		上側分枝	外側分枝	下側分枝	中心静脈	中心静脈	上側分枝	外側分枝
APA1	Rt(11)	<1400/>380	<1400/>380	1610/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380
APA2	Rt(9)	7420/>380	<1400/>380	-	5000/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380
APA3	Rt(9),Lt(17)	-	<1400/>380	2400/>380	2650/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380
APA4	Rt(9)	<1400/>380	<1400/>380	6340/>380	4520/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380
APA5	Rt(21)	17900/>380	-	<1400/>380	9400/>380	<1400/>380	<1400/>380	-
APA6	Lt(7)	-	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	1777/>380	4590/>380
APA7	Lt(13)	-	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	12300/>380	16610/>380	<1400/>380
APA8	Lt(14)	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	16300/>380	<1400/>380	35600/>380
APA9	Lt(13)	-	-	-	<1400/>380	8910/>380	9260/>380	<1400/>380
APA10	Lt(11)	-	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380	2810/>380	6190/>380	<1400/>380
APA11	Lt(13)	<1400/>380	<1400/>380	-	<1400/>380	4210/>380	8560/>380	<1400/>380

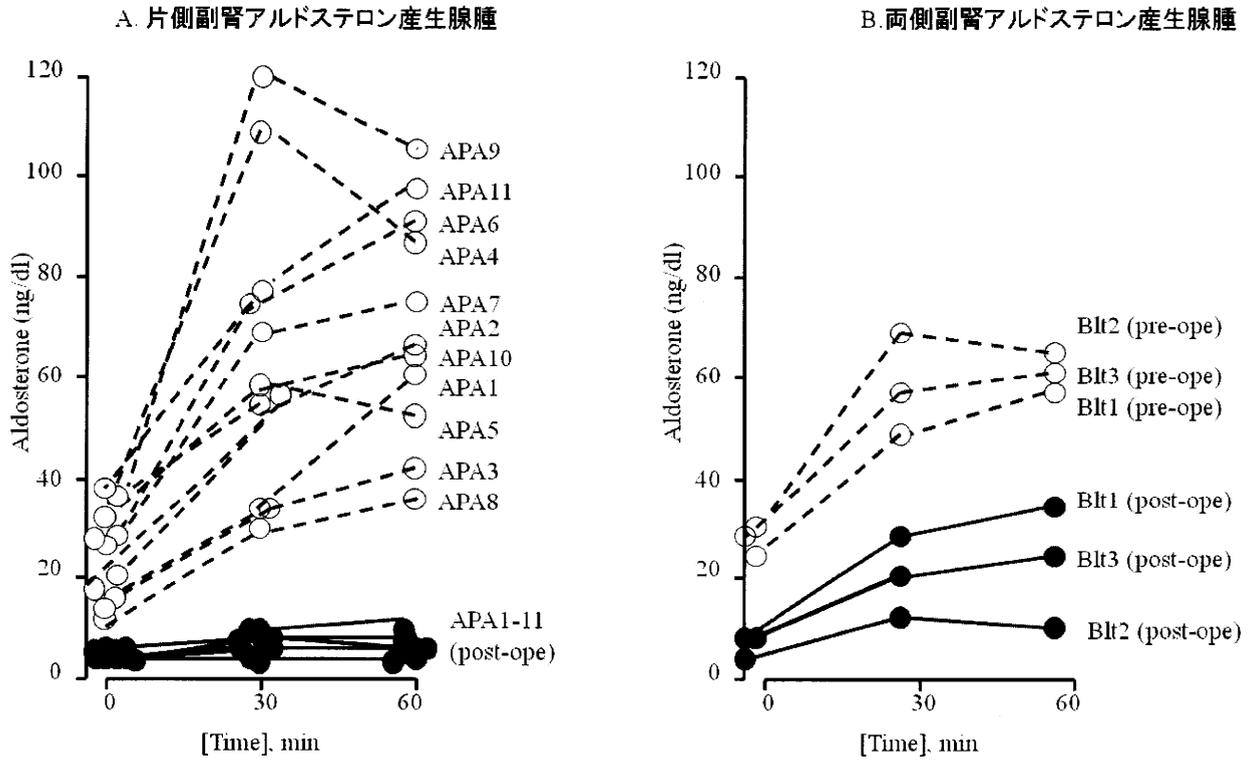
(APA:アルドステロン産生腺腫, Blt-APA:両側副腎アルドステロン産生腺腫, CPA+APA:コルチゾール産生腺腫とアルドステロン産生腺腫合併例, Rt:右腺腫, Lt: 左腺腫, (); 腺腫径mm)

表2. 片側部分切除を施行した機能性両側副腎皮質腺腫の SS-ACTH-AVS所見

症例	CT所見	右副腎静脈Aldosterone (ng/dl) / Cortisol (µg/dl)				左副腎静脈Aldosterone (ng/dl) / Cortisol (µg/dl)		
		上側分枝	外側分枝	下側分枝	中心静脈	中心静脈	上側分枝	外側分枝
Blt-APA1	Rt(13) Lt(16)	-	-	-	28900/>380	12500/>380	-	-
Blt-APA2	Rt(22) Lt(18)	-	<1400/>380	5140/>380	-	<1400/>380	1440/>380	<1400/>380
Blt-APA3	Rt(15) Lt(APmicroA)	<1400/>380	2440/>380	-	-	-	<1400/>142	2190/>380
CPA+APA1	Lt(25) Rt(APmicroA)	-	-	-	4150/86	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>288
CPA+APA2	Lt(23) Rt(APmicroA)	6120/>380	<1400/>348	-	5380/>380	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>117
CPA+APA3	Rt(15), Lt(31)	2000/130	2120/341	-	2520/226	<1400/>380	<1400/>380	<1400/>380

(CPA+APA:コルチゾール産生腺腫とアルドステロン産生腺腫合併例, Rt:右腺腫, Lt: 左腺腫, (); 腺腫径mm, APmicroA: アルドステロン産生微小腺腫)

図2. 片側副腎APAと両側副腎APAでの片側部分切除前後のACTH負荷試験成績



原発性アルドステロン症の頻度、診断基準、および肥満の

原発性アルドステロン症関連検査値に与える影響の検討

研究分担者 田村 尚久

京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 講師

【研究要旨】

【目的】原発性アルドステロン症(PA)の頻度を明らかにするとともに PA のスクリーニング・診断基準および肥満の影響を検討する。【方法】実地医家を受診する初診高血圧患者を登録する全国調査を行った。当院当科で PA の入院精査を受けた患者を対象として、各検査値に対する肥満の影響と PA のスクリーニング・診断基準を検討した。

【結果と考察】全国調査は登録患者数が十分な数に達せず、登録継続中である。血漿アルドステロン濃度(PAC [pg/mL])/血漿レニン活性(PRA [ng/mL/h])比(ARR) > 200 による PA のスクリーニングは感度 85.1%、特異度 64.7%で、機能確認試験の精度は、カプトプリル負荷試験（負荷 60 分後 ARR > 200）が感度 80.6%、特異度 97.1%、生理食塩水負荷試験（負荷後 PAC > 60）が感度 71.4%、特異度 78.9%、フロセミド立位負荷試験（負荷後 PRA < 2）が感度 73.3%、特異度 94.1%であり、本研究班の PA 診断治療ガイドライン(GL)に従った PA のスクリーニングと診断は良好な感度、特異度を示した。PA 患者において ARR は Body Mass Index と有意な負相関を示し、肥満群で片側 APA に対する片側副腎摘除後の高血圧治癒率が有意に低かった。アルドステロン産生腺腫(APA)患者で ARR が高いほど片側副腎摘除後の高血圧治癒率が高いという報告があり、肥満合併 APA では片側副腎摘除による高血圧治癒率が悪い可能性が示唆された。【結論】PA の診断において本研究班 GL は概ね妥当である。PA の頻度および肥満の影響については引き続き検討が必要である。

A. 研究目的

高血圧専門外来での検討で、PA の頻度が高血圧患者の 5~10%にのぼるとい報告が相次ぎ、PA は実地医家の高血圧診療においても無視できない疾患となっている。本研究班班員を中心とする日本内分泌学会原発性アルドステロン症(PA)検討委員会の報告として発表された「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」（以下、本研究班ガイドライン(GL)と記す）（論文発表5）では、血漿アルドステロン濃度(PAC) (pg/mL)/血漿レニン活性

(PRA) (ng/mL/h)(ARR) > 200 をスクリーニング基準として、高血圧患者全例を検査することを提唱しているが、米国内分泌学会の GL (Funder JW, et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 93:3266-3281, 2008)や日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2009」では、低 K 血症を伴うなどの PA 高リスク群のみを ARR によるスクリーニングの対象としている。我が国の高血圧患者における PA の正確な頻度を明らかにすることは、実地医家でどこまでの検査を実施すべきかを考える上で重要であるので、高血圧

を主訴に実地医家を受診した初診患者を対象とする全国多施設調査研究を実施した。また、GLの妥当性の検討を行った。

イタリアで高血圧患者における PA の頻度を調べた Primary Aldosteronism Prevalence in hypertension (PAPY)試験のサブ解析で、本態性高血圧(EHT)患者では PAC と BMI との間に有意の正相関が認められるが、PRA と BMI の間には相関は認められないことが報告されている(J. Clin. Endocrinol. Metab. 93: 2566-2571, 2008)。また、内臓脂肪蓄積による肥満者では PAC が高く、減量に伴い血圧と PAC に低下が認められることも報告されている(Hypertension 43: 518-524, 2004)。これらの報告は、内臓脂肪蓄積がアルドステロンのレニン-アンジオテンシン系からの自律性分泌を引き起こし、PA 様病態が発生する可能性を示唆している。このため、PA 症例における、各検査値に対する Body Mass Index (BMI)の影響を検討した。

B. 研究方法

1. 全国調査

全国 11 施設の大学病院あるいは基幹病院(札幌医科大学、東北大学、東京大学、慶應義塾大学、横浜労災病院、福井大学、大阪大学、奈良県立医科大学、九州大学、熊本大学、京都大学)が 10 人前後の実地医家と参加グループを構成し、初診患者で日本高血圧学会の JSH2009 に従って高血圧と診断され、本調査への協力に同意の得られた者を対象として、午前中に座位安静で採血して PAC と PRA を測定し、患者登録を行った。

2. ガイドラインの妥当性の検討

2004 年 11 月 1 日以降に当院当科にて PA の入院精査を行った 108 症例の臨床データを用いて検討を行った。①病側副腎摘除にて副腎腺腫が認められ術後に高血圧が治癒、②カプトプリル負荷試験、生理食塩水負荷試験、フロセミド立位負荷試験の 3 つの機能確認試験のうち 2 つ以上で陽性、③3 つの機能確認試験のうち 1 つで陽性、かつ、アルドステロン拮抗薬内服で血圧

が正常化または降圧薬の減量が可能あるいは副腎静脈サンプリング(AVS)でアルドステロン過剰分泌を確認、のいずれかに該当した場合に PA と診断した。手術にてアルドステロン産生腺腫(APA)が確認されたもののみを APA とし、それ以外は全て特発性アルドステロン症(IHA)とした。カプトプリル負荷試験はカプトプリル 50 mg を内服させ臥位安静として、60 あるいは 90 分後の採血で ARR > 200 を陽性とした。生理食塩水負荷試験は、生理食塩水 2 L を 4 時間かけて点滴し、負荷終了時 PAC > 60 pg/mL を陽性とした。フロセミド立位負荷試験は、フロセミド 40 mg 静注後、2 時間立位を保持させ、その後の坐位採血で PRA < 2 ng/mL/h を陽性とした。AVS は前日夜と当日朝の 2 回カンデサルタン 8 mg を内服させ、ACTH 負荷前のサンプリングの後、合成 ACTH (コシントロピン) 250 μ g を静注し、引き続きコシントロピンを 250 μ g/h で点滴しながら、静注 15 分後から ACTH 負荷後のサンプリングを行った。副腎静脈血中コルチゾール(F)濃度で副腎静脈血採取成功の判定を行い (F の絶対値が負荷前 $\geq 30 \mu$ g/dL、負荷後 $\geq 200 \mu$ g/dL ; あるいは F の副腎静脈/下大静脈末梢側(IVC)比が負荷前 ≥ 3 、負荷後 ≥ 5)、ACTH 負荷後の副腎静脈 PAC $\geq 10,000$ pg/mL でアルドステロン過剰分泌とし、PAC/F 比の優位側副腎静脈/劣位側副腎静脈比 (lateralizing ratio; LR) > 3 かつ劣位側副腎静脈/IVC 比 (contralateral ratio; CR) < 1 で片側性過剰分泌とした (論文発表 6,8)。デキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチは、single photon emission computed tomography (SPECT)/CT にて撮像した。スクリーニング基準と機能確認試験の判定基準の感度と特異度を、Receiver Operating Characteristic (ROC)解析にて検討した。

3. 原発性アルドステロン症患者における検査所見に対する肥満の影響の検討

PA と診断された患者の内、サブクリニカル Cushing 症候群など他の内分泌疾患の合併のない 60 症例 (平成 21 年度報告書よりも症例数が増加) について、BMI と各検査パラメーター

との関係を検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

本調査は世界医師会「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。京都大学医学部医の倫理委員会の承認も得ている。

C. 研究結果

1. 全国調査

現時点では登録患者数は統計学的解析を始めるのに十分な数に達しておらず、患者登録を継続している。

2. 本研究班ガイドラインの検討

今回の検討に用いた108症例の内訳は、APA 21症例、APA とサブクリニカル Cushing 症候群の合併 8 症例、APA と慢性甲状腺炎の合併 1 症例、IHA 39 症例、IHA とサブクリニカル Cushing 症候群の合併 4 症例、IHA と Basedow 病の合併 1 症例、本態性高血圧 30 症例、Basedow 病 3 症例、慢性甲状腺炎 1 症例であった。108 症例中 74 症例が PA であった。ARR 基礎値によるスクリーニングの ROC 曲線の曲線下面積(AUC)は 0.84 であった。本研究班 GL に従い ARR 基礎値 > 200 pg/mL per ng/mL/h をスクリーニング基準とした場合、PA 症例を検出する感度は 85.1%、特異度は 64.7% であった (図 1)。ARR > 200 に PAC > 120 pg/mL を併用した場合、特異度は 73.5%まで上昇するが、感度が 67.6%まで低下した。

カプトプリル負荷試験は実施率が 98.1%で、ROC 曲線の AUC は 60 分後 ARR 0.92、90 分後 ARR 0.91 と良好だった。本研究班 GL に従い負荷 60 分後 ARR > 200 をカットオフとした場合、感度 77.8%、特異度 97.1%であった。生理食塩水負荷試験は実施率 56.5%で、ROC 曲線の AUC は 0.82 であった。本研究班 GL に従い負荷後 PAC > 60 pg/mL をカットオフとした場合、感度 71.4%、特異度 83.3%であった。フロセミド立位負荷試験は実施率 43.5%で、ROC 曲線の AUC は 0.89 であった。本研究班 GL に

従い PRA < 2 ng/mL/h をカットオフとした場合、感度 73.3%、特異度 94.1%であった。

APA で手術を行った症例で、CT、シンチ、AVS による PA 病変の左右局在判定と手術により確定した左右局在 (以下、「実際の局在」) の一致率は、75~79%でほぼ同等であったが、左右副腎静脈ともに成功した症例に限れば、AVS の一致率が 91%と高かった (表 1)。実際の局在と左右逆の判定となった症例は、シンチと AVS では認められなかったが、CT では 7%が左右逆であった (表 1)。

3. 肥満の影響

他の内分泌疾患を合併しない PA 患者 60 症例 (APA 群 21 症例、IHA 群 39 症例) において、PAC あるいは尿中アルドステロン排泄量 (U-Aldo) と BMI の間に相関は認められなかった。PRA は BMI に対して有意の正相関を、ARR は BMI に対して有意の負相関を示し (図 2)、U-Aldo/PRA 比も BMI に対して負相関の傾向を示した。非肥満群と比較して肥満群において、PRA は有意に高く、ARR は有意に低く、U-Aldo/PRA 比も低い傾向を示した (表 2)。APA 症例において片側副腎摘除後に高血圧が治癒したのは、非肥満群 15 症例 (全例片側 APA) 中 13 症例、肥満群 6 症例 (内 1 症例は両側 APA で片側のみ手術) 中 2 症例であった。つまり、肥満群では、治癒が期待された 5 症例中 2 症例のみで高血圧が治癒した。非肥満群で手術後に高血圧が残存した 2 症例は推定糸球体濾過率 (eGFR) が 60 未満であり、eGFR が 60 以上であった残り 13 症例全てで高血圧が治癒した。肥満群は全例、eGFR ≥ 60 であった。

D. 考察

ARR > 200 による PA のスクリーニングは感度、特異度共に良好であった (図 1)。機能確認試験については、カプトプリル負荷試験の有用性が最も高く、フロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験の順に続いた。本研究班 GL の判定基準の特異度は、カプトプリル負荷試験 97.1%、フロセミド立位負荷試験 94.1%、生理食塩水負荷試験 83.3%と高く、特にカプトプリル負荷試

験あるいはフロセミド立位負荷試験で陽性の場合、それだけで PA の診断を行っても差し支えないのではないかと考えられる。

CT のみでの局在診断は避けるべきだと考えられる。デキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチは、SPECT/CT で撮影する限り AVS と遜色ない診断能力を示した。

APA 患者で片側副腎摘除後の高血圧治癒を規定する因子として、U-Aldo/血漿活性型レニン濃度比高値と ARR 高値が挙げられている(Am. J. Hypertens. 21: 742-747, 2008)。今回の検討では、ARR と U-Aldo/PRA 比が肥満群で非肥満群より有意に低かった(表 2)。今回検討した APA 患者において、PA 病変が片側性であった場合に片側副腎摘除後に高血圧が治癒した割合は、非肥満群と比較して肥満群で有意に低く、APA 患者に対して片側副腎摘除を行った場合、肥満者では高血圧が残存する危険が大きい可能性が示唆された。また、非肥満者であっても eGFR が低下した患者では、高血圧が残存する危険が大きい可能性も示唆された。

E. 結論

日本内分泌学会「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」はスクリーニング基準、機能確認試験の判定基準、局在診断において概ね妥当であると考えられた。肥満患者では APA に対して片側副腎摘除を行った場合の高血圧治癒率が低い可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田村尚久、中尾一和：特発性 Addison 病とその鑑別診断、日本内科学会雑誌、97(4):724-731、2008。
- 2) 田村尚久、中尾一和：原発性アルドステロン症の疫学-本邦と欧米との比較、ホルモンと臨床、56(6):555-563、2008。
- 3) 田村尚久、中尾一和：アルドステロン濃度測

定の意義とその解釈、成人病と生活習慣病、38(12):1351-1356、2008。

4) 田村尚久：原発性アルドステロン症で手術適応例は全例手術すべきである：Pro、ホルモンと臨床、57(7):611-617、2009。

5) 西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克俊、田辺晶代、田村尚久、斎藤 淳：原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-、日本内分泌学会雑誌、86 Suppl:1-19、2010。

6) 田村尚久、曾根正勝：副腎静脈サンプリング各施設の実際 京都大学内分泌代謝内科、成瀬光栄、平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社、東京、2010、p109。

7) 田村尚久：米国内分泌学会ガイドライン、成瀬光栄、平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社、東京、2010、pp204-205。

8) 田村尚久、曾根正勝：京都大学内分泌代謝内科における診療手順、成瀬光栄、平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社、東京、2010、pp224-225。

9) 田村尚久、中尾一和：高血圧が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 アルドステロン拮抗薬、レニン阻害薬、中尾一和編：メタボリックシンドローム 第 2 版、日本臨床社、大阪、2010、pp592-596。

2. 学会発表

- 1) 田村尚久、上嶋健治、保野慎二、曾根正勝、福永康智、朴 貴典、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、佐藤俊哉、中尾一和：原発性アルドステロン症の診断と疫学調査、第 81 回日本内分泌学会学術総会、青森、2008 年 5 月 17 日
- 2) 曾根正勝、中本裕士、田村尚久、中尾一和：原発性アルドステロン症の局在診断におけるアドステロールシンチのピットフォールと SPECT/CT 像の有用性、第 31 回日本高血圧学会総会、札幌、2008 年 10 月 11 日
- 3) 西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克敏、田辺晶代、田村尚久、斎藤淳：原発

性アルドステロン症の診断基準および治療法の検討(その3)、第16回日本ステロイドホルモン学会学術集会、福井、2008年11月22日

4) 園山拓洋、田村尚久、曾根正勝、福永康智、朴 貴典、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、中尾一和：当施設におけるカンデサルタン投与下酢酸テトラコサクチド(合成 ACTH)負荷副腎静脈サンプリングの成績、第12回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、熊本、2008年11月28日

5) 田村尚久、曾根正勝、福永康智、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、本間康一郎、中尾一和：当科におけるアルドステロン産生腫瘍診断の現状、第82回日本内分泌学会学術総会、前橋、2009年4月25日

6) 園山拓洋、田村尚久、曾根正勝、福永康智、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、中尾一和：当施設におけるカンデサルタン内服下 ACTH 負荷副腎静脈サンプリングの成績、第82回日本内分泌学会学術総会、前橋、2009年4月24日

7) 田村尚久、曾根正勝、福永康智、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、本間康一郎、中尾一和：肥満が原発性アルドステロン症患者のホルモン検査値に与える影響の検討、第32回日本高血圧学会総会、大津、2009年10月3日

8) 園山拓洋、田村尚久、曾根正勝、福永康智、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、中尾一和：当施設におけるカンデサルタン内服下 ACTH 負荷副腎静脈サンプリングの成績、第32回日本高血圧学会総会、大津、2009年10月3日

9) 田村尚久、曾根正勝、園山拓洋、福永康智、田浦大輔、犬塚 恵、小嶋勝利、本田恭子、中尾一和：原発性アルドステロン症(PA)における各臨床指標の肥満との関連の検討、第17回日本ステロイドホルモン学会、福岡、2009年11月14日

10) 西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克俊、田辺晶代、田村尚久、斎藤 淳：原発性アルドステロン症(PA)の診断基準および治療法の検討(その4)、第17回日本ステロイドホルモン学会、福岡、2009年11月14日

11) Takuhiro Sonoyama, Naohisa Tamura, Kazutoshi Miyashita, Masakatsu Sone, Hiroshi Itoh, Kazuwa Nakao: The role of rapid ACTH stimulation test under 1 mg dexamethasone suppression in the differential diagnosis between aldosterone producing adenoma (APA) and bilateral adrenal hyperplasia (BAH)、International Symposium for Aldosterone and Related Substances in Hypertension、仙台、2010年3月23日

12) Naohisa Tamura, Masakatsu Sone, Yasutomo Fukunaga, Daisuke Taura, Megumi Inuzuka, Takuhiro Sonoyama, Katsutoshi Kojima, Kyoko Honda, Misa Saijo, Masako Miura, Naotetsu Kanamoto, Akihiro Yasoda, Hiroshi Arai, Kazuwa Nakao: Influences of obesity on hormonal data in patients with primary aldosteronism、14th International Congress of Endocrinology、京都、2010年3月30日

13) 田村尚久：ミニシンポジウム『内分泌疾患の controversy—原発性アルドステロンの診断と治療』～Pros と Cons からガイドラインを見る～、第11回日本内分泌学会近畿支部学術集会、大津、2010年10月30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

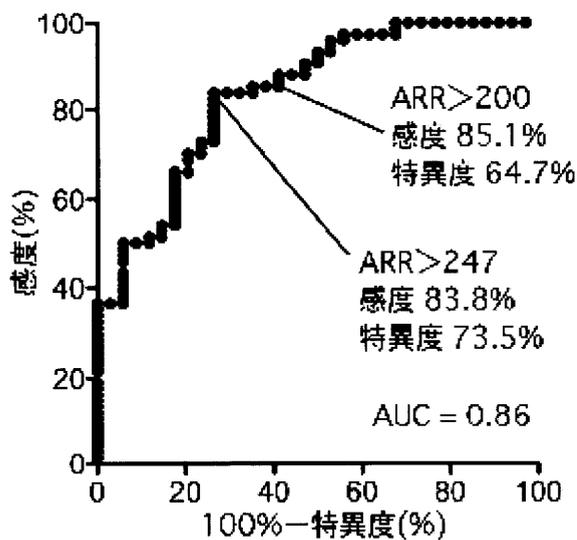


図 1. アルドステロン-レニン比 (ARR) による原発性アルドステロン症 (PA) スクリーニングの ROC 解析。

PA 74 症例、非 PA 34 症例。

AUC : ROC 曲線の曲線下面積

表 1. 画像検査および副腎静脈サンプリング (AVS) による原発性アルドステロン症 (PA) 病変の左右局在と手術により決定された左右局在の比較

手術により決定された PA 病変の左右局在との比較	CT	デキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチ (SPECT/CT)	AVS
一致	23 症例 (79%)	12 症例 (75%)	22 症例 (76%、AVS 両側成功例の 91%)
AVS 不成功 <内、AVS 片側不成功でシンチを合わせて左右局在を診断>			5 症例 (17%) <内、4 症例>
片側 vs. 両側	4 症例 (14%)	4 症例 (25%)	2 症例 (7%)
左右逆	2 症例 (7%)	0 症例 (0%)	0 症例 (0%)
症例数合計	29 症例	16 症例	29 症例

表 2. 非肥満群と肥満群での各パラメータの比較

	非肥満群 (n = 37)	肥満群 (n = 23)
PAC (pg/mL)	257 ± 31	208 ± 27
PRA (ng/mL/h)	0.36 ± 0.06	0.53 ± 0.09*
ARR	1,570 ± 263	836 ± 209*
U-Aldo (μg/day)	15.4 ± 1.4	15.3 ± 1.7
U-Aldo/PRA	91.4 ± 14.7	57.2 ± 15.7†

平均値 ± 標準偏差。* p < 0.05、† p = 0.08 vs. 非肥満群 (Mann-Whitney 検定)。

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、ARR : アルドステロン-レニン比、U-Aldo : 尿中アルドステロン排泄量。

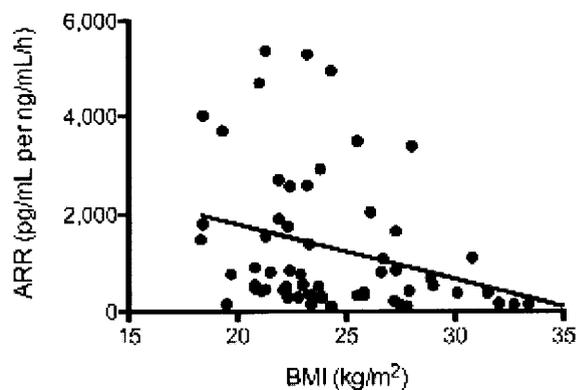


図 2. 他の内分泌疾患を合併しない原発性アルドステロン症患者におけるアルドステロン-レニン比 (ARR) と Body Mass Index (BMI) の関係。

p < 0.05。