

## 原発性アルドステロン症に関する研究

- 研究分担者 成瀬光栄・国立病院機構京都医療センター臨床研究センター  
臨床研究企画運営部・特別研究員
- 研究分担者 山田正信・群馬大学病態制御内科学・教授
- 研究分担者 笹野公伸・東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野・教授
- 研究分担者 佐藤文俊・東北大学大学院医学系研究科難治性高血圧・  
内分泌代謝疾患地域連携寄附講座・特任教授
- 研究分担者 齋藤淳・横浜労災病院内分泌・糖尿病センター・内分泌内科部長
- 研究分担者 栗原勲・慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科学教室・専任講師
- 研究分担者 柴田洋孝・大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学・教授
- 研究分担者 西本紘嗣郎・埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科・准教授

### 研究要旨

現行の日本内分泌学会、日本高血圧学会、米国内分泌学会により作成された原発性アルドステロン症の診療ガイドラインを元に、日本内分泌学会により作成されたコンセンサス・ステートメントや日本医療研究開発機構による JPAS (Japan Primary Aldosteronism Study)の成果を参照して、日本高血圧学会より「高血圧治療ガイドライン 2019」を作成した。これを元に、統一した診療ガイドラインを作成する。

### A. 研究目的

日本内分泌学会（臨床重要課題「原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実体調査と普及に向けた標準化に関する検討」検討委員会）、日本高血圧学会（JSH2019 作成委員会）の協力を得て、日本医療研究開発機構（AMED）研究費（難治性疾患実用化研究事業）「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班の研究成果も踏まえて、統一した内容の診断基準、重症度分類を改訂し、診療ガイドラインを策定・学会承認を得ることを目的とする。

### B. 研究方法

現行の日本内分泌学会、日本高血圧学会、米国内分泌学会により作成された原発性アルドステロン症の診療ガイドラインを元に、日本内分泌学会により作成されたコンセンサス・ステートメントや AMED による JPAS (Japan Primary Aldosteronism Study)の成果を参照して、日本高血圧学会より「高血圧治療ガイドライン 2019」を作成した。これを元に、統一した診療ガイドラインを作成する。

### （倫理面への配慮）

当研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認のもとに行っている。

### C. 研究結果（資料 4）および D. 考察

JSH2019 においては下記の診療ガイドラインが記載される予定であり、今後は日本内分泌学会や AMED 研究班の承認を得て統一された診療ガイドラインを策定する。

#### (1) どのような場合に疑うか

高血圧のなかで PA 高有病群で特にスクリーニングが推奨される。米国内分泌学会の 2016 年の PA 治療ガイドラインでは、収縮期血圧 150mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上とスクリーニング対象血圧値が下がり、睡眠時無呼吸症候群、PA 患者の第一度近親者の高血圧者（家族性高アルドステロン症 2 型のスクリーニング）が追加された。

## (2) スクリーニング方法

PA のスクリーニングでは、PRA または血漿活性型レニン濃度(active renin concentration:ARC)と PAC を早朝午前中に同時採血により測定して、PAC (pg/mL)/PRA (ng/mL/時) 比 (ARR) > 200 または PAC(pg/mL)/ARC(pg/mL)>40-50 がカットオフ値に用いられる。PAC と ARC の迅速同時測定システムが上市されたことから今回の JSH2019 から PRA または ARC のいずれでもスクリーニング可能となった。また、採血条件については、早朝～午前中の随時採血(座位)とされ、安静臥床30分の必要性は削除された。さらに、降圧薬などの内服薬についても中止、変更の必要はなく、原則としてまずスクリーニング検査を行うことが強調された

## (3) 機能確認検査

スクリーニング陽性の場合、アルドステロンの自律性分泌を証明するため、少なくとも1種類の機能確認検査の陽性を確認する。各検査の性能の優劣は不明である。PAC/PRA 比>1000 で PAC>200pg/mL のときには機能確認検査は省略可能であることが付記された。

## (4) 局在診断

副腎 CT は悪性腫瘍が疑われる巨大な副腎腫瘍の除外のために全例に行うべきである。また、機能確認検査陽性例で、患者が副腎摘出術を希望する場合には、副腎静脈サンプリング(AVS)の成功率を高くするために副腎静脈を描出する(1-3mm スライス)の造影 CT)。正確な局在診断のために AVS の実施が推奨されるが、多数例の解析から AVS を省略できる病像が報告された。1つは、スクリーニング陽性の35歳未満の若年者で、低カリウム血症と CT で典型的な片側腫瘍(低吸収性)を認める症例は CT の局在診断が正確なことが多い。また、JPAS では、血清カリウム濃度が正常範囲で、CT で径 1cm 以上の副腎腫瘍がみられない例では、約94%が両側病変であり、AVSを省略して薬物治療を選択するオプションも示された。

## (5) 治療

PA の治療は、片側病変か両側病変かのサブタイプにより異なり、予後は高アルドステロン血症や低カリウム血症の改善、治癒(生化学的治癒)と高血圧の改善、治癒(臨

床的治癒)に分けて評価する必要がある。

片側病変では腹腔鏡下副腎摘出術が第一選択で、術後は生化学的治癒が期待できる。しかし、高血圧の罹病期間や重症度、本態性高血圧合併の有無などから術後の血圧正常化率は約 30%にとどまる。手術適応や手術希望がない例および両側病変では、MR 拮抗薬で高血圧と低カリウム血症を治療する。MR 拮抗薬のみで血圧コントロールができないときは、Ca 拮抗薬、利尿薬や、血清カリウム濃度に注意しながら ACE 阻害薬・ARB を併用する。

治療方針の決定には、今までは本症の診断アルゴリズム(資料4)にしたがって、主治医の裁量で患者に説明して治療方針を決めるように示されてきた。JSH2019 においては、アルゴリズムを単に提示するだけでなく、診療現場でどのように治療方針を決定するかについてさらに具体的に、疾患の特徴(高血圧や低カリウム血症の重症度、性別や年齢)、医療スタッフの特徴(治療方針の共有、経験のある放射線科医や臨床データの蓄積の有無)、患者の希望(副腎摘出術への希望、治療方針に対する納得、医療費)の 3 つの因子を参考にすることが示された。重症の高血圧や低カリウム血症、PAC>200pg/mL などの重症の PA は臨床的に APA の可能性が高いので、精査を行う意義が高い。また、若年の患者、特に若年女性では、将来の妊娠中に内服可能な降圧薬が少ないことから積極的に精査をすすめるべきである。医療スタッフとして副腎静脈サンプリングの経験豊富な放射線科医がいる施設は積極的に精査を進めやすいが、不在の施設ではそのような施設への紹介を検討すべきである。

また将来の治療方針決定のために、治療方針別の臨床データを蓄積することも重要である。患者の希望として、患者に副腎摘出術と薬物療法のメリット、デメリットを説明したうえで、副腎摘出術の希望を確認することは重要である。これらの 3 つの因子から最終的な治療方針を決定することにより、患者と医療スタッフで共有した治療方針の決定が可能である。副腎摘出術と薬物療法の長期予後の差は不明であるが、心血管死亡や新規心房細動発症の抑制は副腎摘出術で優れているとの報告がある 17, 18)。また、薬物治療により、血圧、血清カリウム濃度のコントロールと PRA 非抑制( $\geq 1$ ng/mL/時)を目安に MR 拮抗薬の用量調整を行えば、本態性高血圧の心血管リ

スクと同等であることが後ろ向きコホート研究で示された19)。スピロラク톤は MR に対する親和性が高く強い MR 拮抗作用があるが、アンドロゲン受容体拮抗作用やプロゲステロン受容体刺激作用のため女性化乳房、月経不順などの性ホルモン関連副作用が多い。一方、エプレレノンには MR に対する親和性が低く MR 拮抗作用は弱い、MR 選択性が高く、性ホルモン関連副作用は極めて少ない。しかし、臨床試験時の有害事象から、カリウム製剤の併用や蛋白尿陽性の糖尿病では原則禁忌である。

2019 年春に新規の非ステロイド型 MR 拮抗薬エサキセレノンの製造販売が承認された。エサキセレノンは、エプレレノンと同様にカリウム製剤の併用は禁忌であるが、アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者や中等度の腎機能障害 (eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)のある患者において慎重投与とされ、高カリウム血症には注意が必要である。

## E. 結論

日本内分泌学会、日本高血圧学会、米国内分泌学会により作成された原発性アルドステロン症の診療ガイドラインを元に、日本内分泌学会により作成されたコンセンサス・ステートメントや AMED による JPAS (Japan Primary Aldosteronism Study)の成果を参照して、日本高血圧学会より「高血圧治療ガイドライン 2019」を作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, Kurihara I, Umakoshi H, Ichijo T, Katabami T, Wada N, Ogawa Y, Yoshimoto T, Kawashima J, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Miyauchi S, Kamemura K, Fukuoka T, Yamamoto K, Otsuki M, Suzuki T, Naruse M; JPAS Study Group. Obesity as a Key Factor Underlying Idiopathic Hyperaldosteronism.

J Clin Endocrinol Metab.103:4456-4464, 2018

Takeda M, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Naruse M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Umakoshi H,

Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Yanase T, Suzuki T, Kawamura T; JPAS Study Group.

Clinical Characteristics and Postoperative Outcomes of Primary Aldosteronism in the Elderly.

J Clin Endocrinol Metab. 103:3620-3629, 2018

Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto-Umakoshi M, Takeda Y, Takashi Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T,

Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ashida K, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yanase T, Hashimoto S, Yamada M, Yoshikawa Y,

Kai T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M.

Correlation Between Lateralization Index of Adrenal Venous Sampling and Standardized Outcome in Primary Aldosteronism. J Endocr Soc. 2:893-902, 2018

Takeda Y, Umakoshi H, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Suzuki T, Naruse M; JPAS Study Group. Impact of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal venous sampling on outcomes of primary aldosteronism.

J Hypertens. 37:1077-1082, 2019

Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K,

Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Suzuki T, Tsuiki M, Naruse M. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. Clin Endocrinol 88 :645-651, 2018

Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Tanaka Y, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yoneda T, Hashimoto S, Yanase T, Suzuki T, Kawamura T, Tabara Y, Matsuda F, Naruse M; Nagahama Study; JPAS Study Group. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. Hypertension. 71: 530-537, 2018

Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Suzuki T, Naruse M; JPAS Study Group. Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Predicting Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 103: 900-908, 2018.

Kobayashi H, Abe M, Soma M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Umakoshi H, Tsuiki M, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Shibata H, Kamemura K, Yanase T, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Nanba K, Tanabe A, Suzuki T, Naruse M; JPAS Study Group. Development and validation of subtype prediction scores for the workup of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 36:2269-2276, 2018.

## 2. 学会発表

柴田洋孝、吉田雄一、安藤久恵、成瀬光栄、JPAS Investigators. 原発性アルドステロン症のサブタイプ診断における生理食塩水負荷試験と血清カリウム濃度の有用性、第91回日本内分泌学会学術総会(2018年4月26日、フェニックス・グランデ・オーシャンリゾート)

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の診断と治療、第15回日本内科学会総会・講演会(2018年4月15日、京都勧業館)

柴田洋孝. 内分泌性高血圧の診断と治療、平成30年度日本内科学会生涯教育講演会Aセッション(2018年5月20日、東京国際フォーラム)

柴田洋孝、伊藤貞嘉、伊藤裕、楽木宏実、佐藤文俊、市原淳弘、大村昌夫、高橋克敏、奥田恭行、飯島摂子、原発性アルドステロン症患者に対する非ステロイド性ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 エサキセレン(ES-3150)の有効性及び安全性の検討、第41回日本高血圧学会総会(2018年9月14日、星野リゾートOMO7 旭川)

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の外来診療の展望、第41回日本高血圧学会総会(2018年9月14日、星野リゾートOMO7 旭川)

柴田洋孝. アルドステロン・MRを標的とした高血圧の治療、第41回日本高血圧学会総会(2018年9月16日、星野リゾートOMO7 旭川)

柴田洋孝、吉田雄一、安藤久恵、成瀬光栄、JPAS Investigators. Prediction of bilateral subtypes of primary aldosteronism by saline suppression test、第41回日本高血圧学会総会(2018年9月16日、星野リゾートOMO7 旭川)

Shibata H. Case-based approach to primary aldosteronism. 18<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology (4 December 2018, Meeting Block

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2.61-2.63)

なし

3. その他

栗原 勲, 伊藤 裕「近未来の原発性アルドステロン症診療」第 19 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会  
インストラクション(2018.9、東京)

なし

栗原 勲, 伊藤 裕「原発性アルドステロン症の診療 原発性アルドステロン症における術後高血圧予後の予測と性差に関する検討」第 41 回日本高血圧学会総会 シンポジウム(2019.9、旭川)

竹林 駿太, 栗原 勲, 宮下 和季, 小林 佐紀子, 横田 健一, 藤井 千華子, 高畑 尚, 南 悠季子, 齋藤 洸平, 亀山 香織, 相羽 元彦, 武田 利和, 大家 基嗣, 伊藤 裕「総ホルモン量を考慮し副腎切除量を決定した AIMAH の一例」第 28 回臨床内分泌代謝 update(2018.11、福岡)

Nomura M, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Miyashita K, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y, Kohata N, Minami Y, Saito K, Kozuma T, Nakatsuka S, Takeda T, Itoh H. Comparison of the efficacy of laparoscopic partial adrenalectomy and total adrenalectomy in the surgical treatment of primary aldosteronism –emerging usefulness of segmental adrenal venous sampling-. 44th International Aldosterone Conference(2019.3、ニューオーリンズ)

3. 著書

Goto K, Shibata H. Aldosterone: History and Introduction, (edit) A.K.Singh, G.H.Williams, Textbook of Nephro-Endocrinology, 2nd edition, p.465-476, 2018.

柴田洋孝, 総編集 福井次矢, 高木 誠, 小室一成, 原発性アルドステロン症、今日の治療指針 2019、南江堂、P.790-792, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録