

## 原発性アルドステロン症の診療ガイドライン策定に関する研究

### 研究分担者

柴田洋孝・大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座・教授  
山田正信・群馬大学大学院医学系研究科内科学講座内分泌代謝内科学教授  
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  
栗原勲・慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科・専任講師  
斎藤淳・横浜労災病院内分泌/糖尿病センター長

### 研究要旨

原発性アルドステロン症の診療ガイドラインの最新版 JSH2019 を日本高血圧学会とも連携して作成した。今後、本研究班と日本内分泌学会が連携して統一された診療ガイドライン策定を進めており、日常診療で迅速な診断と治療介入により脳心血管病を減らし、医療費の抑制を図ることを目指している。

### A. 研究目的

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い内分泌性高血圧である。治療抵抗性高血圧をきたしやすく、同程度に血圧をコントロールした本態性高血圧と比べて脳心血管合併症が約3～5倍多い。しかし、早期の診断および治療介入により高血圧の改善や治癒が期待できることから、日常診療において使用しやすい診療ガイドラインの改訂が求められている。

### B. 研究方法

日本高血圧学会(JSH)において、2000年以降、5年ごとに高血圧治療ガイドラインの改訂が行われており、2019年4月に第5版「高血圧治療ガイドライン2019(JSH2019)」が策定された(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会)。「日本医療機能評価機構(Minds)資料ガイドライン作成の手引き」に従い、Clinical Question (CQ)を作成し、Systematic Review (SR)を行い、数多くのエビデンスの評価、統合後に推奨文を作成する方式を一部採用し、推奨文のケッチにはDelphi法を用い、従来の教科書的な解説も残した。

### (倫理面への配慮)

日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準が

イダンス(平成29年)」に従い、利益相反管理をも行ったうえで執筆者等を決定した。JSH2019の最終案は、関連するリエゾン学会や患者団体等も含む評価委員の方々、パブリックコメントの意見等も参考にした。

### C. 研究結果

日本高血圧学会と連携し、「高血圧治療ガイドライン2019(JSH2019)」が発表され、PA診断アルゴリズムがアップデートされた(資料2 原発性アルドステロン症診療の手順 参照)。

JSH2014からの改訂点は、下記の10点が挙げられる。

- (1)スクリーニング検査が推奨されるPA有病率が高い高血圧群に、睡眠時無呼吸を伴う高血圧が追加された。
- (2)スクリーニング検査として、血漿アルドステロン濃度(PAC)/血漿活性型レニン濃度(ARC) > 40-50が追加された。
- (3)スクリーニング検査は早朝～午前中に随時採血(座位)で行い、陰性の時には早朝、空腹、安静臥床後に再検査を検討する。
- (4)スクリーニング検査は、降圧薬の休薬、変更せずに行い、陰性の時はCa拮抗薬、遮断薬に変更して2週間後に再検査を行う。
- (5)サブタイプ診断として副腎静脈サンプリングは手術治

療の検討に不可欠であるが、本検査が省略できる病像が記載された（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）を認める症例は片側性／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症例は両側性が多い）。

（6）スクリーニング検査以降の精査希望がない時は、ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬の投与を検討する。

（7）薬物治療では、MR拮抗薬を第一選択、降圧不十分な時はCa拮抗薬、利尿薬、ARB、ACE阻害薬を併用する。

（8）MR拮抗薬として、スピロラクトン、エプレレノンにエサキセレノンが追加された。

（9）MR拮抗薬の用量調整は、血圧、血清K濃度、レニンを目安にする。

（10）治療方針は、疾患の特徴、医療スタッフの特徴、患者の希望を参考に決める。

JSH2019のガイドラインを参照して、本研究班と日本内分泌学会において国内で統一されたPA診療ガイドライン策定が進行中である。

#### D. 考察

JSH2019におけるPA診療ガイドラインは、従来のものとは比べて、日常診療で実施しやすいように改訂された。現時点では、日本内分泌学会によるPA診療ガイドラインおよびコンセンサスステートメントと日本高血圧学会のJSH2019が発表されているが細部における差異があることが一般医家において問題となっている。本研究班と日本内分泌学会において国内で統一されたPA診療ガイドライン策定を目指すことにより、診療の質が担保されることが期待される。

#### E. 結論

高血圧症の中で有病率が高いPAの診療ガイドライン策定は日本発のエビデンスをもとに日常診療で実施しやすい形で行われるべきである。そして、それに基づいて診断、治療されたPA症例のレジストリー蓄積により、長期予後との関連が明らかになることで、高額な医療費がかかる副腎静脈サンプリングをどのような症例に行うべきか、また手術治療と薬物治療との長期予後に差があるか否かなどが明らかになることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Predictors of Clinical Success After Surgery for Primary Aldosteronism in the Japanese Nationwide Cohort.

Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, Naruse M, Takeda Y, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Sone M, Tsuiki M, Shibata H, Kawashima J, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Suzuki T; JPAS Study Group. *J Endocr Soc.* 2019;3:2012-2022. doi: 10.1210/js.2019-00295.

Historical changes and between-facility differences in adrenal venous sampling for primary aldosteronism in Japan. Fujii Y, 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, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Fujita M, Suzuki T, Umakoshi H, Ogasawara T, Tsuiki M, Naruse M; JPAS Study Group. *J Hum Hypertens.* 2020 Jan;34(1):34-42. doi: 10.1038/s41371-019-0229-4. Epub 2019 Aug 28.

The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N. *Hypertens Res.* 2019 Sep;42(9):1235-1481.

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

- Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, Tanaka Y, Takeda Y, Kurihara I, Ito H, Tsuiki M, Ichijo 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, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Suzuki T, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. *J Hypertens*. 2019 Jul;37(7):1513-1520. doi: 10.1097/HJH.0000000000002070.
- Influence of antihypertensive drugs in the subtype diagnosis of primary aldosteronism by adrenal venous sampling. Nagasawa M, Yamamoto K, Rakugi H, Takeda M, Akasaka H, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, 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, Naruse M; JPAS Study Group. *J Hypertens*. 2019 Jul;37(7):1493-1499. doi: 10.1097/HJH.0000000000002047.
- High Prevalence of Diabetes in Patients With Primary Aldosteronism (PA) Associated With Subclinical Hypercortisolism and Prediabetes More Prevalent in Bilateral Than Unilateral PA: A Large, Multicenter Cohort Study in Japan. Akehi Y, Yanase T, Motonaga R, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Yoneda T, 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, 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, Hashimoto S, Yamada M, Yoshikawa Y, Kai T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M; Japan Primary Aldosteronism Study Group. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):938-945. doi: 10.2337/dc18-1293.
- Systematic review of the clinical outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist treatment versus adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. Satoh M, Maruhashi T, Yoshida Y, Shibata H. *Hypertens Res*. 2019 Jun;42(6):817-824. doi: 10.1038/s41440-019-0244-4. Epub 2019 Apr 5.
- Impact of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal venous sampling on outcomes of primary aldosteronism. 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. *J Hypertens*. 2019 May;37(5):1077-1082. doi: 10.1097/HJH.0000000000001964.
- 高血圧の最新治療 JSH2019 ガイドラインを踏まえて 内分泌性高血圧 柴田洋孝. *日本臨床* 78 巻 2 号 Page321-327(2020.02)
- 二次性高血圧 光富 沙耶佳, 柴田洋孝. *臨牀と研究* 97 巻 1 号 Page83-90(2020.01)
- 原発性アルドステロン症の薬物療法 MR 拮抗薬を中心に 吉田雄一, 柴田洋孝. *Medical Practice*37 巻 1 号 Page115-120(2020.01)
- 二次性高血圧の診断と治療 吉田雄一, 柴田洋孝. *Heart View*23 巻 11 号 Page1100-1107(2019.11)
- ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧の概念 工藤明子, 柴田洋孝. *循環器内科* 86 巻 2 号 Page147-151(2019.08)
- 内分泌性高血圧 up-to-date 尾関良則, 柴田洋孝. *循環器内科(1884-2909)*85 巻 6 号 Page867-872(2019.06)

## 2. 学会発表

第42回日本高血圧学会総会(2019年10月25日～27日、京王プラザホテル、東京) 成人における内分泌性高血圧の生涯にわたる管理 柴田洋孝

第42回日本高血圧学会総会(2019年10月25日～27日、京王プラザホテル、東京) ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧 柴田洋孝

第29回臨床内分泌代謝 Update(2019年11月29日～30日、高知市文化プラザかるぼーと、高知) 原発性アルドステロン症のスクリーニング陽性患者の管理をどうすべきか? 柴田洋孝

第8回臨床高血圧フォーラム(2019年5月11日～12日、久留米シティプラザ、久留米) JSH2019における内分泌性高血圧のポイント 柴田洋孝

第62回日本糖尿病学会年次学術集会(2019年5月23日～25日、仙台国際センター、仙台) 肥満関連代謝異常は特発性アルドステロン症の重要な背景因子である  
大野洋一, 曾根正勝, 稲垣暢也, 山崎俊成, 小川修, 武田仁勇, 栗原勲, 馬越洋宜, 一城貴政, 方波見卓行, 和田典男, 小川佳宏, 吉本貴宣, 河島淳司, 渡邊峰守, 松田祐一, 小林 輝, 柴田洋孝, 宮内省蔵, 亀村幸平, 福岡富和, 山本浩一, 大月道夫, 鈴木知子, 成瀬光栄, JPAS グループ

第92回日本内分泌学会学術総会(2019年5月9日～11日、仙台国際センター、仙台) 原発性アルドステロン症の機能確認検査における座位生理食塩水負荷試験の検討 吉田雄一, 藤岡愛璃咲, 後藤孔郎, 安東理恵, 桑畑真堯, 佐田健太郎, 白石賢太郎, 尾関良則, 穴井学, 岡本光弘, 正木孝幸, 柴田洋孝

第92回日本内分泌学会学術総会(2019年5月9日～11日、仙台国際センター、仙台) 原発性アルドステロン症の病態の多様性:片側性病変と両側性病変の臨床 原発性アルドステロン症における副腎静脈サンプリングが省略できる臨床像の検討(Clinical context of primary

aldosteronism for shortcut option of adrenal vein sampling)(英語) 柴田洋孝, 吉田雄一, 安藤久恵, 成瀬光栄, Investigators JPAS

第92回日本内分泌学会学術総会(2019年5月9日～11日、仙台国際センター、仙台) 原発性アルドステロン症におけるAldosterone Producing Cell Clustersの臨床的意義 馬越洋宜, 西本紘嗣郎, 方波見卓行, 柴田洋孝, 和田典男, 坂本竜一, 小川佳宏, 山本浩一, 曾根正勝, 立木美香, 成瀬光栄, JPAS 研究班

第92回日本内分泌学会学術総会(2019年5月9日～11日、仙台国際センター、仙台) 原発性アルドステロン症の術後アウトカムに関する術前予測因子の検討 盛崎瑞葉, 栗原勲, 柴田洋孝, 成瀬光栄, 伊藤裕, JPAS 研究班

第92回日本内分泌学会学術総会(2019年5月9日～11日、仙台国際センター、仙台) 慶應義塾大学病院の原発性アルドステロン症・地域連携クリニカルパス(第3報) 村上円人, 丸山博, 栗原勲, 荒木崇志, 柴田洋孝, 伊藤裕

## 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

なし

### 3. その他

なし