

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
研究分担者 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
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 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について、「高血圧治療ガイドライン 2019」（日本高血圧学会）に加えて、「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」（日本内分泌学会）がほぼ完成した。今後、関連学会およびパブリックコメントを反映させて最終版となる予定である。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であり、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、本疾患患者の QOL の向上と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、推奨文の評価には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)

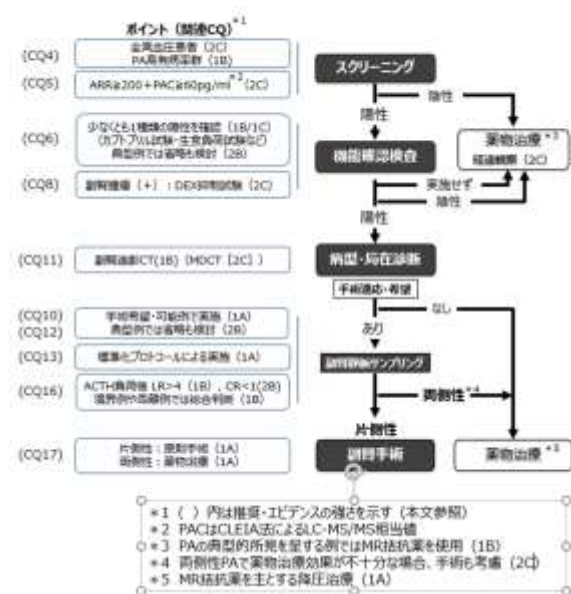
日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドライン(平成29年)」に従い、利益相反管理をも行ったうえで執筆者等を決定した。JSH2019の最終案は、関連するリエゾン学会や患者団体等も含む評価委員の方々、パブリックコメントの意見等も参考にした。

C. 研究結果

原発性アルドステロン症(PA)は治癒可能な二次性高血圧で、治療抵抗性高血圧の原因となること、本態性高血圧よりも脳心血管病、慢性腎臓病が高頻度なことから、適切な診断と治療が必要である。本態性高血圧との鑑別が困難な例も多いため、全高血圧患者でのスクリーニングが望ましいが、費用対効果が未確立なため、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アルドステロンとレニンの比(ARR)>200かつ血中アルドステロン濃度(PAC)≥60pg/mlで陽性と判定する。アルドステロンの過剰分泌は少なくとも1種類の機能確認検査の陽性で証明するが、PAの典型的所見を呈する例では省略が可能である。副腎腫瘍の検出のため副腎CTを施行するが、腫瘍がある場合はコルチゾール同時産生の評価のためデキサメタゾン抑制試験を実施

する。手術を考慮する場合は片側性 PA の確実な診断のため副腎静脈サンプリング(AVS)が推奨されるが、画一的に施行するのではなく個々の患者毎に慎重に実施適応を検討する。AVS は専門医療施設での標準化されたプロトコルで実施する。AVS のカテーテル挿入の成否判定には ACTH 負荷後 Selectivity Index ≥ 5 を用いる。局在判定には ACTH 負荷後 Lateralized ratio >4 が推奨されるが、より厳密な判断には Contralateral Ratio <1.0 を加える。判定値が境界域や判定基準間で結果が乖離した場合は、総合的に局在判定する。片側性 PA では病側の副腎摘出術、両側性 PA や患者が手術を希望しない、あるいは手術適応が無い場合は、MR 拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う(下図)。

原発性アルドステロン症 (PA) の診療アルゴリズム



D. 考察

JSH2019 における PA 診療ガイドラインは、従来のもの
と比べて、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

Nishimoto K, Umakoshi H, Seki T, Yasuda M, Araki R, Otsuki M, Katabami T, Shibata H, Ogawa Y, Wada N, Sone M, Okamura S, Izawa S, Miyauchi S, Yoshimoto T, Tsuiki M, Naruse M, JRAS Study Group

Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance. Hypertens Res 2021, in press
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. Historical changes and between-facility differences in adrenal venous sampling for primary aldosteronism in Japan. J Hum Hypertens. 4: 34-42, 2020

Satoh F, Ito S, Itoh H, Rakugi H, Shibata H, Ichihara A, Omura M, Takahashi K, Okuda Y, Iijima S. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150), a newly available nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, in hypertensive patients with primary aldosteronism. Hypertens Res Nov 16. doi: 10.1038/s41440-020-00570-5., 2020

Yoshida Y, Yoshimura S, Kinoshita M, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H.

Oral Salt Loading Test is Associated With 24-Hour Blood Pressure and Organ Damage in Primary Aldosteronism Patients. J Endocr Soc. 4(10): bvaa116, 2020

Yoshida Y, Yoshida R, Shibuta K, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H. Quality of life of primary aldosteronism patients by mineralocorticoid receptor antagonists. J Endocr Soc, bvab020, 2021

Ozeki Y, Tanimura Y, Nagai S, Nomura T, Kinoshita M, Shibuta K, Matsuda N, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, Shibata H. Development of a new chemiluminescent enzyme immunoassay using a two-step sandwich method for measuring aldosterone concentrations. Diagnostics, 11: 433, 2021

吉田雄一、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の薬物療法 MR 拮抗薬を中心に、Medical Practice、37: 115-120, 2020

吉田雄一、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の最新治療、日本臨床、78 増刊号:323-328, 2020

吉田雄一、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の診断方法と治療の基本、腎と透析、89: 654-657, 2020

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症、新臨床内科学第 10 版(矢崎義雄編集)、医学書院、p.916-920, 2020

2. 学会発表

柴田洋孝. シンポジウム1 副腎疾患の診断と治療の最前線 原発性アルドステロン症の診断と治療:ガイドラインと展望 第93回日本内分泌学会学術総会(2020年7月20日~8月31日、WEB開催)

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症とMR関連高血圧:診断過程とMR拮抗薬の使い分け 第58日本腎臓学会西部学術大会(2020年10月16日、WEB開催)

柴田洋孝. シンポジウム: 原発性アルドステロン症診療の現状と課題, 第28回日本ステロイドホルモン学会学術集会(2021年2月27日、WEB開催)

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