

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業）
分担研究報告書

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 教授

研究分担者 成瀬光荣 医仁会武田総合病院 内分泌センター センター長

研究分担者 山田正信 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 教授

研究分担者 武田仁勇 浅ノ川総合病院 糖尿病内分泌センター センター長

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・糖尿病代謝疾患
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 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き、「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）が完成し刊行終了した。「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」を参照し、重症度分類を令和4年度に完成させる予定である。「原発性アルドステロン症治療時の MR 拮抗薬の併用禁忌」をガイドライン作成委員にアンケート調査し、治療課題としてガイドライン記載した。

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ガイダンス（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。また慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た(20170131)。

C. 研究結果

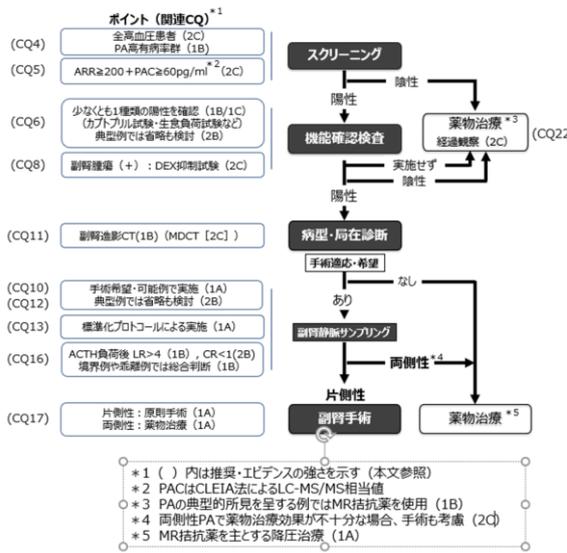
原発性アルドステロン症(PA)は治癒可能な二次性高血圧で、治療抵抗性高血圧の原因となること、本態性高血圧よりも脳心血管病、慢性腎臓病が高頻度なことから、適切な診断と治療が必要である。本態性高血圧との鑑別が困難な例も多いため、全高血圧患者でのスクリーニングが望ましいが、費用対効果が未確立なため、PAが疑われる高血圧患者で積極的にスクリーニングを行う。スクリーニングではアルドステロンとレニンの比(ARR) ≥ 200 かつ血中アルドステロン濃度(PAC) $\geq 60\text{pg/ml}$ で陽性と判定する。また、ARR 100~200 で PAC $\geq 60\text{pg/mL}$ では「暫定陽性」と判定する。これは、わが国におけるアルドステロン測定法がRIAからCLEIAに変更になり、CLEIAで測定したPACはLC-MS/MS測定値と非常に近似する(LC-MS/MS相当値)が、従来法RIA測定値より低い値となることに基づいて定められた。

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(下記の図参照)。

また、MR拮抗薬のスピロラクトン、エプレレノン、エサキセレノンの中では禁忌、慎重投与が異なっており、治療薬選択に影響する。PAの長期予後や臓器障害に対する作用はMR拮抗薬間で異なるエビデンスはない。しかし、副作用に関しては、スピロラクトンはエプレレノン、エサキセレノンと比べてMR選択性が低く、性ホルモン関連副作用(女性化乳房、乳房痛など)が多い。また、低カリウム血症を示す時に用いるカリウム製剤との併用はスピロラクトン以外では禁忌であることに注意が必要である。

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

- Naruse M, Katabami T, Shibata H, Sone M, Takahashi K, Tanabe A, Izawa S, Ichijo T, Otsuki M, Omura M, Ogawa Y, Oki Y, Kurihara I, Kobayashi H, Sakamoto R, Satoh F, Takeda Y, Tanaka T, Tamura K, Tsuiki M, Hashimoto S, Hasegawa T, Yoshimoto T, Yoneda T, Yamamoto K, Rakugi H, Wada N, Saiki A, Ohno Y, Haze T. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J.* 2022 Apr 12. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0508.
- Yoshida Y, Nagai S, Shibata K, Miyamoto S, Maruno M, Takaji R, Hata S, Nishida H, Miyamoto S, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shin T, Mimata H, Daa T, Asayama Y, Shibata H. Adrenal Vein Sampling With Gadolinium Contrast Medium in a Patient With Florid Primary Aldosteronism and Iodine Allergy. *J Endocr Soc.* 2022;6(3):bvac007
- Ozeki Y, Kinoshita M, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, Shibata H. Re-Assessment of the Oral Salt Loading Test Using a

New Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Based on a Two-Step Sandwich Method to Measure 24-Hour Urine Aldosterone Excretion. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:859347.

4. 尾関良則、柴田洋孝 高血圧 二次性高血圧の原因として多い原発性アルドステロン症を非専門医が見落とさないようにするコツとその治療を教えてください

Medicina、58: 1521-1524, 2021

5. 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 2021、日本内分泌学会雑誌、97 Suppl., 2021.

2. 学会発表

1. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症診療の現状と展望、第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月22日～4月24日

2. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の再検討：アルドステロン測定法の標準化と

今後の展望 第21回日本内分泌学会九州支部学術集会 2021年9月4日

3. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症とMR 関連高血圧、第29回日本ステロイドホルモン学会 2022年2月10日

4. 柴田洋孝. 肥満症に隠れた原発性アルドステロン症 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術総会 2022年3月26日～27日

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