

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 西本紘嗣郎 埼玉医科大学 医学部・准教授

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 高瀬圭 東北大学大学院医学系研究科 放射線科 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

研究分担者 小川佳宏 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 教授

研究要旨

「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が、スクリーニングおよび機能確認検査の新基準の妥当性の検証を今後目指していく。次に、遺伝性原発性アルドステロン症の疫学調査（実態調査）を行い、一次調査により3家系の症例候補を同定したが、今後実態調査の総括とシステムティックな遺伝子パネル検査実施環境の確立を目指す。さらに片側性原発性アルドステロン症に対する代替療法としてのラジオ波焼灼術（RFA）の保険適用が承認された。今後は、RFA治療症例のレジストリによる本邦におけるRFA治療成績および安全性の検証が必要である。

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。本研究班であつかう内科領域の副腎疾患の中で最も有病率が高いことから、効率的な診断と早期介入を行うことが心血管アウトカムの改善が期待される。

一方、PAの中では稀な遺伝性PAの本邦における実態は不明であり、疫学調査が必要であ

る。さらに、片側性PAと診断された症例は片側副腎摘出術の適応となるが、手術希望や手術適応がない症例に対する代替治療としてラジオ波焼灼術（RFA）が保険適応となり臨床試験の成績のまとめや本邦でレジストリを行い、本治療の有効性と安全性の検証を行う。

B. 研究方法

日本高血圧学会において、2019年4月に「高血圧治療ガイドライン2019(JSH2019)」が策定された。一方、日本内分泌学会では「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を作成し、Systematic Reviewを行いエビデンスの評価と推奨文を作成して「原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021」を策定した。

埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科、慶應義塾大学医学部小児科学教室と関西医科大学泌尿器科が共同で本邦の実態調査の一次調査を行った。

東北大学が中心となり、片側性PA症例に対する代替治療としてのRFAを行い、多施設前向き試験の結果をまとめた。

(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、利益相反管理を行った上で執筆者等を決定した。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

PA の診療ガイドライン 2021 が策定された。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。このスクリーニング検査では、CLEIA によるアルドステロンの実測値とキット間精度比較研究で導き出された換算式を用いて RIA 値に変換した値の両者が実臨床では混在して使用されており、混乱が生まれている。日本内分泌学会および日本高血圧学会からは CLEIA 実測値を用いた判定を推奨している。

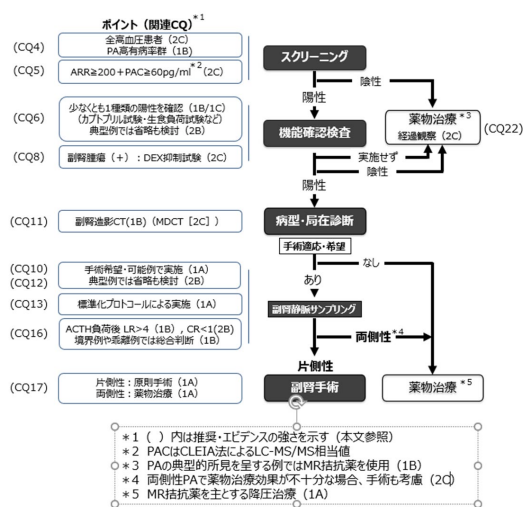
アルドステロンの過剰分泌は少なくとも 1 種類の機能確認検査の陽性で証明するが、PA の典型的所見を呈する例では省略が可能である。副腎腫瘍の検出のため副腎 CT を施行するが、腫瘍

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 (図参照)。

しかし、片側性 PA でも手術希望や手術適応がない症例では、MR 拮抗薬による薬物治療を行うと診療ガイドラインでは推奨しているが、ラジオ波焼灼術 (RFA) による代替治療について多施設前向き試験が行われ論文化された。この成果をもとに保険適用となった。

PA のサブタイプのうち、稀なタイプの遺伝性 PA の実態調査が行われ、可能性のある 3 家系が判明した。しかし、本邦におけるシステマティックな遺伝性 PA の遺伝子パネル検査実施環境は確立されていない。

原発性アルドステロン症 (PA) の診療アルゴリズム



D. 考察

PA の診療において、「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」が策定されて、実地診療のアルゴリズムは明確化した。今後、本研究班において PA に関する未達成の課題について考えてみたい。

第一に、アルドステロン測定法の変更（2021年4月以降）に伴うスクリーニング検査および機能確認検査の新基準（カットオフ値）の妥当性の検証が必要である。

第二には、PA は有病率の観点からは common disease であり難病ではない。しかし、重症の PA は脳心血管疾患が高頻度であることから、本研究班において PA の重症度分類を策定し、重症度ごとの有病率の全国調査も今後必要と考えられる。

第三に、PA の大半は片側性のアルドステロン産生腺腫と両側性副腎過形成のどちらかの局在診断により治療方針を決めているが、それ以外に稀なタイプとして遺伝性 PA があるが本邦における実態は不明である。2020年10月に実施した実態調査において3家系の症例が家族性 PA、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の PA の候補であることが判明した。これらの詳細な解析の総括および本研究班においてシステムティックな遺伝子パネル検査実施環境の確立を目指していく。

第四に、片側性 PA は腹腔鏡下片側副腎摘出術の手術適応と考えられるが、手術希望や手術適応がない場合の代替治療としてラジオ波焼灼術（RFA）の多施設前向き試験が論文化されて保険適用が確立した（2022年8月）。今後はさらに RFA 治療症例のレジストリを行い、RFA 治療成績および安全性の検証につき本研究班をプラットフォームとして行っていく予定である。

E. 結論

PA は成人における高血圧を呈する副腎疾患の中では最も有病率が高い。同程度の高血圧を示す本態性高血圧を比べて脳心血管疾患の頻度が高いことから、PA の早期診断および早期介入

は本邦の医療費削減に大きく貢献すると考えられる。改訂された PA 診療ガイドラインの妥当性の検証、重症度分類の策定、稀な遺伝性 PA のシステムティックな遺伝子パネル検査環境の確立、片側性 PA に対する代替治療としての RFA 治療成績および安全性の検証は、本疾患の unmet needs を解決することにつながり、本研究班からその成果を発信して国民に還元していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Yoshida Y, Shibata H. Fat mass: the most sensitive predictor of persistent hypertension in unilateral primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2023 Apr 10. doi: 10.1038/s41440 - 023 - 01276 - 0.
2. Yoshida Y, Shibata H. Visceral fat: a bad companion for mineralocorticoid receptor overactivation. *Hypertens Res.* 2023 Mar 1. doi:10.1038/s41440 - 023 - 01238 - 6.
3. Miyamoto S, Yoshida Y, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Nishida H, Fujinami H, Shin T, Daa T, Asayama Y, Shibata H. Pitfalls in the diagnosis and treatment of a hypertensive patient with unilateral primary aldosteronism and contralateral pheochromocytoma: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2023 23(1):44. doi: 10.1186/s12902 - 023 - 01297 - 3.
4. Shibata H. Adrenal ablation therapy for unilateral primary aldosteronism: pros and cons. *Hypertens Res.* 2023 Mar;46(3):787 - 789.
5. Yokota K, Shibata H, Kurihara I, Itoh H, Sone M. CASZ1: a promising factor modulating aldosterone biosynthesis and mineralocorticoid receptor activity. *Hypertens Res.* 2023 46(2):417 - 420. doi:

- 10.1038/s41440 - 022 - 01131 - 8.
6. Yoshida Y, Fujiki R, Kinoshita M, Sada K, Miyamoto S, Ozeki Y, Mori Y, Matsuda N, Noguchi T, Nakama H, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H. Importance of dietary salt restriction for patients with primary aldosteronism during treatment with mineralocorticoid receptor antagonists: The potential importance of post - treatment plasma renin levels. *Hypertens Res.* 2023, 46(1):100 - 107. doi: 10.1038/s41440 - 022 - 01045 - 5.
7. Jo R, Shibata H, Kurihara I, Yokota K, Kobayashi S, Murai - Takeda A, Mitsuishi Y, Hayashi T, Nakamura T, Itoh H. Mechanisms of mineralocorticoid receptor associated hypertension in diabetes mellitus: the role of O - GlcNAc modification. *Hypertens Res.* 2023, 46(1):19 - 31
8. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Shibata H. The Effectiveness of GLP - 1 Receptor Agonist Semaglutide on Body Composition in Elderly Obese Diabetic Patients: A Pilot Study. *Medicines (Basel).* 2022, 9(9):47. doi: 10.3390/medicines9090047.
9. Takase R, Nakata T, Aoki K, Okamoto M, Fukuda A, Fukunaga N, Goto K, Masaki T, Shibata H. The Relationship Between Edema and Body Functions in Patients With Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study. *Cureus.* 2022 14(7):e27118. doi: 10.7759/cureus.27118.
10. Mogi M, Maruhashi T, Higashi Y, Masuda T, Nagata D, Nagai M, Bokuda K, Ichihara A, Nozato Y, Toba A, Narita K, Hoshide S, Tanaka A, Node K, Yoshida Y, Shibata H, Katsurada K, Kuwabara M, Kodama T, Shinohara K, Kario K. Update on Hypertension Research in 2021. *Hypertens Res.* 2022, 45(8):1276 - 1297. doi:
- 10.1038/s41440 - 022 - 00967 - 4.
11. Ozaki T, Kamiyama N, Saechue B, Soga Y, Gotoh R, Nakayama T, Fukuda C, Dewayani A, Chalalai T, Ariki S, Ozaka S, Sonoda A, Hirose H, Gendo Y, Noguchi K, Sachi N, Hidano S, Maeshima K, Gotoh K, Masaki T, Ishii K, Osada Y, Shibata H, Kobayashi T. Comprehensive lipidomics of lupus - prone mice using LC - MS/MS identifies the reduction of palmitoylethanolamide that suppresses TLR9 - mediated inflammation. *Genes Cells.* 2022 Jul;27(7):493 - 504. doi: 10.1111/gtc.12944.
12. 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, 69(4):327 - 359. doi: 10.1507/endocrj.EJ21 - 0508.
13. Sada K, Hidaka S, Kashima J, Morita M, Sada K, Shibata H. Renoprotective effect of additional sodium - glucose cotransporter 2 inhibitor therapy in type 2 diabetes patients with rapid decline and preserved renal function. *J Diabetes Investig.* 2022, 13(8):1330 - 1338. doi: 10.1111/jdi.13795.
14. Abe M, Arima H, Yoshida Y, Fukami A, Sakima A, Metoki H, Tada K, Mito A, Morimoto S, Shibata H, Mukoyama M. Optimal blood pressure target to prevent severe hypertension in pregnancy: A systematic review and meta - analysis.

- Hypertens Res. 2022, 45(5):887 - 899. doi: 10.1038/s41440 - 022 - 00853 - z.
15. Sada K, Hidaka S, Takemaru M, Ueno D, Shibata H. A case of polyneuropathy associated with diabetic ketoacidosis in new-onset type 1 diabetes. J Diabetes Investig. 2022, 13(5):918 - 922. doi: 10.1111/jdi.13724.
16. 福田顕弘、柴田洋孝. DKD の治療法の進歩 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の腎保護効果. Progress in medicine, 4382): 137-142, 2023
17. 吉田雄一、柴田洋孝. 各種降圧薬の特性と使い方 MR 拮抗薬、臨床と研究、100(1): 29-34, 2023
18. 柴田洋孝、西山 成. CKD 患者に対する MR 拮抗薬の使い方について 蛋白尿陽性例では最大忍容用量の RAS 阻害薬に MR 拮抗薬を併用する、日本医事新報、5159: 48, 2023
19. 福田顕弘、柴田洋孝. 慢性腎臓病 (CKD) 治療薬の特徴と今後の期待. 日本医師会圧死 151(9): 1616-1618, 2022
20. 尾関良則、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症と高血圧診療、日本臨床、81(1): 78-82, 2023
21. 福田顕弘、柴田洋孝. 各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患 低レニン性低アルドステロン症、日本臨床 別冊腎臓症候群 III, p. 26-31, 2022
22. 福田顕弘、柴田洋孝. 各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患 原発性アルドステロン症 (Conn 症候群)・家族性アルドステロン症、日本臨床 別冊腎臓症候群 III, p. 13-17, 2022
23. 吉田雄一、柴田洋孝. ステロイドの副作用対策のポイント 糖尿病・脂質異常・高血圧、臨床と研究、99(10): 1240-1244, 2022
24. 吉田雄一、柴田洋孝. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRB) の新たな治療コンセプトと新規 MRB フィネレノン、循環器内科、92(4): 470-476, 2022
25. 尾関良則、柴田洋孝. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 原発性アルドステロン症、日本医事新報、5136: 42-43, 2022
26. 吉田雄一、柴田洋孝. アルドステロンの生理的役割、糖尿病・内分泌代謝科、55(2): 145-154, 2022
27. 吉田雄一、柴田洋孝. 副腎皮質腫瘍の臨床診断の進歩、病理と臨床、40(4): 336-343, 2022
28. 後藤孔郎、柴田洋孝. 食塩の嗜好性と肥満高血圧 食塩感受性と血圧との関連、Medical Science Digest, 48(4): 174-177, 2022
29. Oguro S, Morimoto R, Seiji K, Ota H, Kinoshita T, Kawabata M, Ono Y, Omata K, Tezuka Y, Satoh F, Ito S, Moriya N, Matsui S, Nishikawa T, Omura M, Nakai K, Nakatsuka S, Kurihara I, Miyashita K, Koda W, Minami T, Takeda Y, Kometani M, Oki Y, Oishi T, Ushio T, Goshima S, Takase K. Safety and feasibility of radiofrequency ablation using bipolar electrodes for aldosterone-producing adenoma: a multicentric prospective clinical study. Sci Rep. 2022, 12(1):14090.
2. 学会発表
1. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症患者の最適管理を目指す、第 95 回日本内分泌学会学術総会 (2022 年 6 月 2 日~6 月 4 日、別府国際コンベンションセンター)
2. 柴田洋孝. アルドステロン研究の現在、過去そして未来、第 95 回日本内分泌学会学術総会 (2022 年 6 月 2 日~6 月 4 日、別府国際コンベンションセンター)
3. 柴田洋孝. 日本人の高血圧を考える: 肥満症、睡眠時無呼吸と原発性アルドステロン症、第 10 回臨床高血圧フォーラム (2022 年 6 月 18 日~19 日、ロイトン札幌)
4. 柴田洋孝. 知っているようで知らない高血圧の話、第 22 回日本内分泌学会九州支部学術集会 (2022 年 9 月 3 日、熊本城ホール)
5. 柴田洋孝. 心腎連関におけるミネラルコル

チコイド受容体拮抗薬の役割、第 37 回日本糖尿病合併症学会（2022 年 10 月 21 日、国立京都国際会館）

6. Shibata H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage in diabetes, The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (October 15, 2022, Kyoto International Conference Center)

7. Shibata H. MR blockers as the possible first-line therapy in hypertension, The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (October 14, 2022, Kyoto International Conference Center)

8. 柴田洋孝. 高血圧診療における MR 拮抗薬の位置付け：MR 関連高血圧・臓器障害、第 32 回臨床内分泌代謝 Update (2022 年 11 月 11 日～11 月 12 日、Web 配信)

9. 柴田洋孝. 内科医が知っておきたい 2 型糖尿病に合併する慢性腎臓病治療の柱、第 73 回日本内科学会九州支部・生涯教育講演会（2022 年 11 月 27 日、Web 配信）

10. 柴田洋孝. 病態生理から見た MR 関連高血圧の管理：原発性アルドステロン症の最適管理を目指す、第 21 回日本内分泌学会近畿支部学術集会（2022 年 11 月 26 日、奈良県コンベンションセンター）

11. 柴田洋孝. 高血圧診療における MR 拮抗薬の位置付け、第 43 回日本臨床薬理学会学術総会（2022 年 12 月 1 日、パシフィコ横浜）

12. 柴田洋孝. 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療の柱：残余リスクと新規 MRA の役割、第 52 回日本腎臓学会西部学術大会（2022 年 11 月 18 日、熊本城ホール）

13. 柴田洋孝. 糖尿病性腎症に対する MRA の使い方、第 57 回糖尿病学の進歩（2023 年 2 月 18 日、東京国際フォーラム）

14. 柴田洋孝. 内分泌代謝疾患における MR 関連臓器障害、第 30 回日本ステロイドホルモン学会学術集会

（2023 年 2 月 25 日、久留米大学筑水会館およ

び WEB 配信）

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