

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）が完成し刊行した。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予定している。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。今後遺伝子パネル検査の精度を検証する。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。RFA治療症例のレジストリを構築予定である。

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。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を刊行する。

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。本邦における「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、ある

いは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症の実態調査」（一次調査）を実施する。また「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の遺伝学的診断法を確立する。

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治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

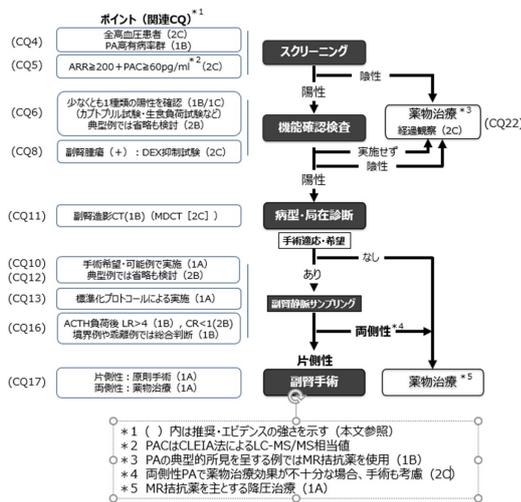
PAの診療ガイドライン2021が策定された。スクリーニングではアルドステロンとレニンの比(ARR) ≥ 200 かつ血中アルドステロン濃度(PAC) $\geq 60\text{pg/ml}$ で陽性と判定する。また、ARR 100~200でPAC $\geq 60\text{pg/mL}$ では「暫定陽性」と判定する。これは、わが国におけるアルドステロン測定法がRIAからCLEIAに変更になり、CLEIAで測定したPACはLC-MS/MS測定値と非常に近似する(LC-MS/MS相当値)が、従来法RIA測定値より低い値となることに基づいて定められた。このスクリーニング検査では、CLEIAによる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)。

3家系の症例が「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の候補であることが判明した。「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の遺伝学的診断法パネルを作成し、実際の症例において矛盾の無い解析結果が示された。

片側性PAでも手術希望や手術適応がない症例における代替治療として、ラジオ波焼灼術(RFA)が保険適用となった。

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、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は以下のとおりである。1. 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)の妥当性を検証する。2. 重症のPAは脳心血管疾患が高頻度であることから、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をおこなう。3. 「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の遺伝子パネル検査の精度を検証する。4. 2022年8月の保健適応となった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を検証する。

E. 結論

「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)を刊行した。遺伝性原発性アルドステロン症の一次調査により3家系の症例候補を同定した。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の保険適用が承認された。

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 - GlcNAcmodification. *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.
30. 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.
31. 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
32. 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.

33. 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

34. 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)

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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