



クリニカル・クエスチョン およびポイント一覧

1 | 疫学

CQ1 ● 原発性アルドステロン症とはどんな病気ですか

Point 1 副腎からの自律性アルドステロン過剰分泌により高血圧を呈する疾患で、代表的な二次性高血圧である (A)

Point 2 診療ガイドラインに準じて、患者毎に適切な診断と特異的な治療が推奨される (1A)

CQ2 ● 高血圧患者における原発性アルドステロン症(PA)の頻度はどれ位ですか

Point 1 高血圧患者における PA の有病率はプライマリケア施設で3~12%、専門施設では5~29%と報告されている (B)

CQ3 ● 原発性アルドステロン症 (PA) は本態性高血圧 (EH) よりも脳心血管病、慢性腎臓病の合併が多いですか

Point 1 PA は年齢、性別、血圧が一致した EH と比較して、脳卒中、心肥大、心房細動、冠動脈疾患、心不全、蛋白尿などの脳・心血管、腎合併症の頻度が高い (B)

Point 2 脳・心血管、腎合併症では特に、高アルドステロン血症の程度、低カリウム血症、片側性病変、合併するコルチゾール過剰などが主な寄与因子である。 (B)

Point 3 PA では EH と比較して、肥満、耐糖能異常、睡眠時無呼吸症候群の合併が多い (B)

2 | スクリーニング

CQ4 ● スクリーニング対象はどのような高血圧患者ですか

Point 1 高血圧患者全般でのスクリーニングが望ましいが、特に PA の有病率が高い高血圧群でのスクリーニングが推奨される (1B)

Point 2 PA の有病率が高い高血圧群の特徴として、利尿薬投与の有無によらない低カリウム血症合併、治療抵抗性高血圧、40歳未満での高血圧発症、未治療の高血圧(150/100 mmHg 以上)、副腎腫瘍合併、若年での脳卒中発症、睡眠時無呼吸症候群などがある (C)

CQ5 ● スクリーニングにはどのような検査と判定基準が推奨されますか

Point 1 血漿アルドステロン濃度(PAC)測定値は、CLEIA 法による測定値(PAC [CLEIA 法])*¹を基準として判定することが推奨される (1A)

Point 2-1 血漿アルドステロン濃度(PAC [CLEIA 法])と血漿レニン活性(PRA)*²を測定し、PAC/PRA 比 (ARR*³) ≥ 200 かつ PAC ≥ 60 pg/mL で陽性と判定する (2C)。但し、CLEIA 法

による測定値が普及，一般化し，CLEIA法による至適カットオフ値が確立するまでは，ARR^{*3} 100～200を「ARR境界域」と位置付け，ARR 100～200かつPAC ≥ 60 pg/mLも暫定的に陽性とし，患者ニーズと臨床所見，特に低カリウム血症や副腎腫瘍の有無，年齢などを考慮して，機能確認検査実施の要否を個別に検討する(2C)。また，PAC (CLEIA法) < 60 pg/mLでもPAは完全には否定できない(2C)

- Point 2-2** PRAを活性型レニン濃度(ARC)に代替する場合，PAC (CLEIA法) /ARC ≥ 40 をARRの陽性判定基準とする(2D)。但し，Point 2-1に準じてPAC (CLEIA法) /ARC 20～40を「ARR境界域」と位置付け，PAC (CLEIA法) /ARC 20～40かつPAC ≥ 60 pg/mLも暫定的に陽性とし，患者ニーズと臨床所見に基づき，個別に診療方針を決定する(2D)
- Point 3** 採血条件は早朝空腹時の安静臥位後が望ましいが，スクリーニングでは随時座位で行って良い(2C)
- Point 4** 降圧薬の種類により偽陽性や偽陰性を呈する可能性があるため，カルシウム拮抗薬や α 遮断薬に変更後にスクリーニングを実施することが推奨される(2C)。しかし，血圧や低カリウム血症の管理を第一優先として適切な薬物治療下でスクリーニング検査を実施する(1B)

3 | 機能確認検査

CQ6・アルドステロンの過剰分泌はどのように診断すれば良いですか

- Point 1** スクリーニング検査では偽陽性例が存在することから，機能確認検査によりアルドステロンの自律的過剰産生を証明する(1B)
- Point 2** 機能確認検査はいずれか1種類の陽性の確認が推奨される(1C)。陽性検査数と診断の感度・特異度，費用対効果に関するエビデンスはない(C)
- Point 3** いずれの機能確認検査が最適かの十分なエビデンスはない。利便性，安全性の面からまずカプトプリル試験の実施が推奨されるが，症例ごとに個別に検査を選択する必要がある(2C)

CQ7・どのような症例で機能確認検査を省略できますか

- Point 1** スクリーニング陽性例で，低カリウム血症(血清カリウム濃度 < 3.5 mEq/L)，PAC基礎値高値(PAC [RIA法] > 200 pg/mL；PAC [CLEIA法] > 100 pg/mL)，およびレニンが検出限界以下のすべてを満たす場合は，機能確認検査を省略してPAの確定診断が可能である(2B)

CQ8・どのような症例でデキサメタゾン(DEX)抑制試験が必要ですか

- Point 1** PAにコルチゾール自律性分泌が合併した場合，AVSの診断や治療方針に影響するため，CTで明確な副腎腫瘍を認める場合は，1 mg DEX抑制試験の実施が推奨される(2C)

4 | 病型・局在診断

CQ9 ● 病型・局在診断の目的は何ですか

Point 1 外科的治療によりアルドステロン過剰の正常化，高血圧の治癒・改善，臓器障害の改善・防止が期待できる片側性 PA の診断のために実施が推奨される (1A)

CQ10 ● 最も適切な病型・局在診断法は何ですか

Point 1 手術を考慮する場合は，最も確実な機能的病型・局在診断法として AVS の施行が推奨される (1A)

Point 2 患者背景，臨床データ，CT などの画像所見の組み合わせによる予測モデルにより，病型の推定が可能 (2C) であるが，確実な局在・病型診断には AVS の実施が推奨される

CQ11 ● 画像検査の特徴と標準的な実施方針は何ですか

Point 1 副腎腺腫検出における CT と MRI の感度・特異度の差を示す明確なエビデンスはないことから，まず，実施が容易かつ費用が安価な CT が推奨される (1B)

Point 2 臨床的に AVS 実施が予想される場合は，空間分解能が高く，撮影時間の短縮による患者負担の軽減と副腎静脈の確認が可能な造影ダイナミック multi-detector row CT (MDCT) が推奨される (2C)

Point 3 CKD ステージ G4 以上の例では造影剤腎症の発症リスクが高い．有益性が危険性を上回り，実施する必要性が高い場合は，十分なインフォームド・コンセントの上で，検査前に生理食塩水の点滴静注が推奨される (1A)

Point 4 副腎腫瘍を認める典型的な PA 患者において，AVS が実施困難，不成功あるいは患者がその実施を希望しない場合は，補完的にデキサメタゾン抑制下副腎シンチグラフィ SPECT あるいは SPECT/CT の実施を考慮する (2C)

CQ12 ● どのような症例で副腎静脈サンプリング (AVS) を行うことなく病型・局在診断，治療を行うことを考慮しますか

Point 1 典型的な PA の臨床所見 (低カリウム血症，副腎腫瘍，PAC 高値など) を呈する 35 歳未満の例では片側性の可能性が高いことから，十分なインフォームド・コンセントの上で，AVS を省略し，片側副腎摘出術を考慮することが可能である (2B)

Point 2 CT で副腎腫瘍を認めない血清カリウム濃度正常症例においては両側性の頻度が高いため，他の臨床像 (性別，年齢，BMI，PAC，ARR，機能確認検査結果など) も参考に，十分なインフォームド・コンセントの上で，局在診断を回避し，薬物治療を選択することも可能である (2B)

5 | 副腎静脈サンプリング

CQ13 ● 副腎静脈サンプリング (AVS) の成功率を向上させる方法がありますか

Point 1 経験豊富な術者のいる専門医療施設での標準化されたプロトコルによる AVS の実施が推奨

される(1A)

Point 2 術前の MDCT による副腎静脈の解剖所見の確認, ACTH 負荷によるカテーテル挿入の成否判定, 術中の造影による副腎静脈へのカテーテル挿入の確認, 術中迅速コルチゾール測定などにより, AVS の成功率を向上させることが推奨される(1C)

CQ14 ● 副腎静脈サンプリング(AVS)施行時に副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)負荷は必要ですか

Point 1 Selectivity Index (SI : 副腎静脈と下大静脈または末梢静脈血とのコルチゾール濃度の比)が増加し, AVS の成否判定が容易になるため ACTH 負荷が推奨される(1B)

Point 2 ACTH 負荷が局在診断能を向上させるとの明確なエビデンスは無い(C)

CQ15 ● 副腎静脈サンプリング(AVS)のカテーテル挿入の成否判定にはどの指標が推奨されますか

Point 1 カテーテル挿入の成功の判定には Selectivity Index (SI : 副腎静脈と下大静脈または末梢静脈血とのコルチゾール濃度の比)を用い, ACTH 負荷前は $SI \geq 2$, ACTH 負荷後は $SI \geq 5$ の場合に成功と判定する(1C)

CQ16 ● 副腎静脈サンプリング(AVS)の局在判定にはどの指標が推奨されますか

Point 1 局在判定の指標として ACTH 負荷後 Lateralized Ratio (LR : [アルドステロン (A) / コルチゾール (C)] 高値側 / [A/C] 低値側) > 4 をカットオフ値として手術適応を決定する(1B). ACTH 負荷後 Contralateral Ratio (CR : [A/C] 低値側 / [A/C] 下大静脈末梢側) < 1 を有用なカットオフ値とする報告もあり, 手術適応の判断をより厳密にする場合は $CR < 1$ を加える(2B)

Point 2 ACTH 負荷後 LR が境界域 (2~4) である場合, ACTH 負荷前後あるいは判定基準間で局在判定が乖離した場合は, $CR < 1$, 副腎静脈血中 PAC および臨床所見 (低カリウム血症, 副腎 CT 所見, 年齢など)を考慮して, 総合的に局在判定する(1B)

Point 3 コルチゾールの同時産生を認める場合は, 血中アルドステロン / コルチゾール比 (A/C) による局在判定に影響する可能性があるため, LR に加えて副腎静脈血中 PAC やその左右比などを考慮して総合的に局在判定することが推奨される(1C)

6 | 治療・予後

CQ17 ● 原発性アルドステロン症(PA)の治療方針は何ですか

Point 1 片側性 PA では, 病態の治癒, 過剰アルドステロン分泌と高血圧の正常化, 臓器障害の改善と進展防止が期待できるため, 患側副腎摘出術が推奨される(1A)

Point 2 両側性 PA や手術の適応・希望がない場合は, MR 拮抗薬を中心とする薬物治療を行う(1A)

Point 3 薬物治療では, 血圧と血清カリウム濃度の正常化, PRA 抑制の解除を目安に MR 拮抗薬を投与すると共に, 腎機能障害などの臓器障害の改善や増悪に関する慎重な経時的評価が必要である(1B)

CQ18 ● 原発性アルドステロン症(PA)の周術期管理で注意すべき点は何ですか

- Point 1 片側性 PA は両側性 PA や本態性高血圧と比較して治療抵抗性高血圧, 低カリウム血症, 心血管合併症の頻度が高いことから, 術前に合併症を評価して適切な治療を行う (1B)
- Point 2 MR 拮抗薬は高血圧, 低カリウム血症に有用なため, 術前の薬物治療の第一選択薬である (1B)
- Point 3 MR 拮抗薬の治療開始後早期や片側性 PA の術後早期には高カリウム血症と糸球体過剰ろ過の解除による腎機能低下を認めることがあるため, 血清カリウム濃度, 腎機能をモニタリングし適切に対応する (1B). 高齢, 糸球体ろ過量 (GFR) 低値, 健常側アルドステロン分泌の抑制などが高カリウム血症のリスク因子となる (C)
- Point 4 コルチゾール同時産生例では, 術後, グルココルチコイド補充療法が必要な場合がある (1B)

CQ19 ● ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬間に治療効果の差がありますか

- Point 1 MR 拮抗薬間の治療効果の差を示す明確なエビデンスはない. 承認されている投与量と使用上の注意(禁忌, 慎重投与など)が, 治療薬選択に影響する可能性がある (B)
- Point 2 降圧効果, 高血圧性臓器障害の改善, 副作用・忍容性, 薬価, 性差, 添付文書上の禁忌を考慮して薬剤を選択する (1A)

CQ20 ● 通常降圧薬で血圧管理が良好かつ血清カリウム濃度正常な原発性アルドステロン症(PA)例でもミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬による特異的治療が必要ですか

- Point 1 通常の降圧薬により血圧管理が良好で血清カリウム濃度が正常な PA でも, アルドステロン過剰状態に対する特異的治療を行うことが推奨される (1C)

CQ21 ● 妊娠中あるいは妊娠希望の女性の原発性アルドステロン症患者で推奨される治療薬は何ですか

- Point 1 高血圧は妊娠時使用が推奨される降圧薬 (α メチルドパ, ヒドララジン, ラベタロール, 20週以降はニフェジピンも可)を用いて治療する (1B)
- Point 2 低カリウム血症はカリウム製剤による補正を行う (1B)
- Point 3 Point 1 の治療薬を用いても高血圧や低カリウム血症の治療が困難で, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合は, MR 拮抗薬の投与を考慮する (2D)

CQ22 ● 精査を希望しないスクリーニング陽性の原発性アルドステロン症 (PA) 疑い患者の降圧治療は何ですか

- Point 1 スクリーニング陽性で機能確認検査を行わない場合, MR 拮抗薬を含む降圧薬治療を考慮する (2C). PA の典型的所見を呈する例では, MR 拮抗薬の使用が推奨される (1B)
- Point 2 スクリーニング陽性で機能確認検査陰性例の場合, 適切な降圧治療を行うが (1A), 機能確認検査陰性でも PA の可能性を完全には否定できないため, 慎重な経過観察が必要である (2C)

CQ23 ● 片側性原発性アルドステロン症において外科治療とミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬による薬物治療で予後に差がありますか

- Point 1 降圧効果は副腎摘出術が MR 拮抗薬よりも優れている (B). 低カリウム血症是正, 長期

的な臓器障害の進行と生命予後に対する効果は、副腎摘出術がMR拮抗薬と同じかより優れている(**B**)

CQ24 ● 副腎手術後の治療効果・予後に影響する因子は何ですか

Point 1 副腎摘出術により高血圧の治療が期待できるが、治療率には術前の降圧薬数、高血圧罹患期間、性別、BMI、年齢、腎機能などが関与する(**B**)

Point 2 副腎手術後初期には糸球体ろ過量(GFR)が低下するが、長期的には腎機能の低下を抑制する。PAC高値と低カリウム血症が術後初期のGFR低下の重要な予測因子である(**C**)

Point 3 副腎摘出術後、高カリウム血症が出現し、長期に持続することがあるため、定期的な経過観察と必要に応じた薬物治療が必要である(**1C**)

- * 1 CLEIA法によるPAC測定値はLC-MS/MS法によるPAC測定値に近似する値であり(アルドステロン標準化委員会)、実臨床、PAC(CLEIA法)≒PAC(LC-MS/MS法)相当値と考えて良い。
- * 2 PRAが測定感度以下の場合、便宜的にその数値をARR計算に用いる。
- * 3 PAC(CLEIA法)を用いて算出したARR。