



各論

I 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 (IA)

Q エビデンス

原発性アルドステロン症 (PA) とは、1955 年に Conn 博士により最初に報告されたアルドステロン過剰分泌による疾患である¹⁾。その病態は、アルドステロンの自律・過剰分泌により腎尿細管からの Na、水の再吸収および K 排泄亢進の結果、循環血漿量増加が起こり、結果としてレニン抑制、低 K 血症、高血圧を呈する代表的な二次性高血圧である。病型として片側性病変 (通常は副腎アルドステロン産生腺腫 [aldosterone producing adenoma : APA]) と両側性病変 (主に特発性アルドステロン症 [idiopathic hyperaldosteronism : IHA]) に大別される。PA は高血圧における頻度が高く、治療可能な例があることに加え、本態性高血圧 (EH) に比べ、脳卒中、心肥大、心房細動、冠動脈疾患、心不全などの脳、心血管合併症の頻度が高い^{2,3)}。メタアナリシスでは PA は EH と比べ、オッズ比で脳卒中 2.58、冠動脈疾患 1.77、心房細動 3.52、心不全 2.05 と有意に発症リスクが高く、糖尿病、メタボリックシンドローム、左室肥大のリスクも各々、1.33、1.53、2.29 と有意に上昇することが報告されている⁴⁾。このため、PA 診療は、診療ガイドラインに準じてスクリーニング、機能確認検査、病型・局在診断、副腎手術または薬物療法を行うことが推奨される^{5,6)}。しかし、疾患の十分な説明後、精査や副腎手術の希望がない場合には個々の患者の意向を尊重し、薬物療法を選択するなど、適切な個別診療を行うことも重要である。

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)

Q エビデンス

高血圧患者における PA の頻度は、対象患者やそのスクリーニング方法、機能確認試験の種類とカットオフ値などの診断方法、ホルモン測定法の違いなど、多くの要因があり、報告により差がある。しかし診療ガイドラインの提唱後、PAC と PRA を用いたスクリーニング検査の普及により、

2000年以降に実施された研究では、プライマリケア施設で3.8~12.7%、専門施設で5.6~29.8%とその頻度は高いことが報告されている⁷⁻⁹⁾。特に、PAの頻度は、重症度の高い高血圧(正常高値血圧[わが国では高値血圧に相当]5.5%、stage 1 4.2%、stage 2 10.2%、stage 3 16.4%)⁷⁾や低カリウム血症を合併した高血圧(28.1% vs. 正カリウム血症での4.3%)⁹⁾で高いことが報告されている。わが国でも2009年に診断治療ガイドライン2009¹⁰⁾、2016年に「わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント」⁶⁾が発表され、経年的にPAの診断数は増加しているが、特に、両側性PAの割合が増加している^{11,12)}。

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)

Q エビデンス

PAは年齢・血圧が同等のEHと比べ、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病、慢性腎臓病の頻度が高いと報告されている^{3,13)}。わが国における大規模PA患者データベース(JPAS)では、平均年齢53.2歳、平均血圧141.4/86.5 mmHgの2582例のPAにおける心血管合併症有病率は9.4% (脳卒中7.4%、虚血性心疾患2.1%、心不全0.6%、心房細動2.8%)であり、これは年齢・血圧が同等のEHと比べ有意に高く、高PAC(PAC 125 pg/mL以上)、低カリウム血症、片側性病変は患者背景を調整した上でも心血管合併症オッズ比が高かった³⁾。さらに、PAはEHと比べ左室肥大が有意に多いことが報告されている⁴⁾。JPASでは、生理食塩水負荷試験ないしカプトプリル負荷試験後のPACおよび低カリウム血症の程度が左室心筋重量(LVMI)と有意な正の相関を示し、LVMIは手術治療ないしMR拮抗薬投与6~12か月後に有意な改善を認めることが報告された¹⁴⁾。また、高PAC例とは対照的に、正常PAC例では、脳・心血管系イベントのリスクはEHと差を認めなかったとの報告もある¹⁵⁾。さらに、小規模な検討ではあるが、コルチゾール共産生APAは、それを認めないAPAと比べ心血管合併症が有意に多いとの報告もある¹⁶⁾。

一方、JPASにおいて腎障害(eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満または尿蛋白定性で1+以上)の有病率は19.7%であり、蛋白尿は年齢・血圧が同等のEHと比べ有意にPAで多く認められ、PAC値、及び低カリウム血症はいずれも腎障害の調整後オッズ比を上昇させた¹³⁾。また、メタアナリシスにて、PAは非PA高血圧と比較して、eGFRが高く、アルブミン尿を多く認めるが、MR拮抗薬投与や副腎摘出術によりそれらの改善を認めることが報告された¹⁷⁾。さらに腎障害を伴うPAはそれを伴わないPAと比べPACが高いこと¹³⁾、初診時尿中アルブミン量、低カリウム血症はPA特異的治療後のeGFR低下と相関すること¹⁸⁾、MR拮抗薬治療初期のeGFR低下度が大きいほど、その後のeGFR低下が軽度であることも報告されている¹⁹⁾。

その他、JPASにおいてPAの21.6%に糖尿病を認め、年齢、性別をマッチさせたEHや一般人口の糖尿病有病率と比較して有意に高く²⁰⁾、メタアナリシスにおいても、EHと比較したPAにおけるメ

タボリックシンドローム、および糖尿病オッズ比はいずれも有意に高い⁴⁾。また、PAの睡眠時無呼吸症候群有病率は67.6%と高率であることも報告されており、PAではこれらの合併に注意を要する²¹⁾。

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)

Q エビデンス

PAは高血圧と低カリウム血症を主症候とする疾患ではあるが、PAのスクリーニングが普及するに従い血清カリウム濃度が正常範囲にとどまる軽症例が増えていることが報告されており²²⁾、血清カリウム値のみから本態性高血圧との鑑別は困難である。また、PAではEHと比較して脳・心血管系・腎の合併症が多いと報告されている^{2,3)}。それ故、全高血圧患者におけるスクリーニングが望ましいが、特にPAの有病率が高い特徴を持つ高血圧患者においては積極的にスクリーニングすることが推奨される。治療抵抗性的高血圧においては、PAのスクリーニングを行うことは、スクリーニングをせず薬物治療を続けるよりも費用対効果に優れているとの報告もある^{23,24)}。

PAの有病率が高い高血圧群の特徴として、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、150/100 mmHg以上の高血圧、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^{22,25-28)}。血圧の基準については、米国の2016年のPA治療ガイドライン²⁵⁾で150/100 mmHg以上の高血圧でのスクリーニングが推奨されているため、前回のコンセンサス・ステートメントでのⅡ度高血圧から150/100 mmHg以上に変更した。また、小児の高血圧患者では、家族性アルドステロン症(FH)1型の頻度が高く、低カリウム血症を来さない症例も多いとの報告もあるため、より積極的なスクリーニングが推奨される^{29,30)}(表3)。

表3 PA 高有病率の高血圧

1	低カリウム血症合併(利尿薬投与例を含む)
2	治療抵抗性高血圧
3	40歳未満での高血圧発症
4	未治療時150/100 mmHg以上の高血圧
5	副腎腫瘍合併
6	若年での脳卒中発症
7	睡眠時無呼吸症候群合併

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可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 も「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**)

* 1 従来, PAC の測定に用いられた RIA 法は 2021 年 4 月以降発売中止となり, アイソトープを使用しない CLEIA 法に変更となった. アルドステロンに対するより特異的なモノクローナル抗体を用いた CLEIA 法はアルドステロンの標準物質との定量性が確認されており, かつ真の値に最も近似する LC-MS/MS (液体クロマトグラフィー質量分析法) と良好な相関を示すことから, 実臨床, PAC (CLEIA 法) \equiv PAC (LC-MS/MS 法) 相当値と考えて良い. そのため, PAC (CLEIA 法) を臨床判断の基準とすることを推奨する. 本文では測定法を明記すると共に, CLEIA 法では RIA 法よりも低値を示すことから, 判定基準値は適宜, 補正して記載した (詳細は本文参照).

* 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.

エビデンス

わが国の血漿アルドステロン濃度 (PAC) は 2009 年以降, RIA 法 (スパック-S アルドステロンキット) による測定が主流であったが, キットの供給停止に伴い, 2021 年 4 月からは CLEIA 法による測定のみとなった. 複数の CLEIA 法キットが実臨床に導入^{31,32)}されているが, いずれも原則として「アルドステロン分析用ヒト血清 (NMIJ CRM 6402)」との計量トレーサビリティが確認されかつ LC-MS/MS 法との良好な相関を保つように開発されている. 国際標準化の観点からは, 計量学的トレーサビリティとキット間の互換性を維持した LC-MS/MS 相当値で臨床判断を行うことが望ましい. 日本内分泌学会「アルドステロン測定の標準化検討委員会」も, CLEIA 法による測定法毎に補正した LC-MS/MS 相当値で臨床判断することを推奨している. しかし, CLEIA 法ではアルドステロンに対する, より特異的なモノクローナル抗体を用いることからアルドステロン以外のステロイドなどとの交

差性が極めて低く、従来の RIA 法より PAC が低値を示す。そのため、今後スクリーニングや機能検査の至適カットオフ値については、今後エビデンスを集積して見直す必要がある。

PA のスクリーニングには、PAC と血漿レニン活性(PRA)を測定し、PAC/PRA 比(ARR)で判定する手法が一般的である^{26,33-35)}。これまで報告されている ARR 陽性判定のカットオフ値は 200~400 (pg/mL) / (ng/mL/h) と国や施設により異なるが、わが国ではスクリーニングの感度を重視し ARR (RIA 法) ≥ 200 を採用してきた。PAC の測定法の変更に伴い、ARR のカットオフ値の見直しが必要だが、わが国で従来から採用されているカットオフ値は、他国と比べて低めであり、RIA の測定値より LC-MS/MS 相当値が国際標準に合致することから、PAC (CLEIA 法) /PRA ≥ 200 (pg/mL) / (ng/mL/h) かつ PAC (CLEIA 法) ≥ 60 pg/mL を陽性判定基準とする。しかし、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、PAC (CLEIA 法) /PRA が 100 (概ね PAC [RIA 法] による ARR 200 に相当) ~200 を「ARR 境界域」と位置付け、ARR 100~200 かつ PAC ≥ 60 pg/mL を暫定的に陽性とし、個々の患者のニーズと臨床所見 (特に、低カリウム血症や副腎腫瘍の有無、年齢など) を十分に考慮して機能確認検査実施の要否および適切な治療を個別に検討する。新旧測定法間で判定が乖離する例の診療方針は、今後エビデンスを集積して精緻化・適正化していく必要がある。

従来、レニンの評価には PRA が用いられてきたが、近年、活性型レニン濃度 (ARC) の直接測定も普及してきている³⁶⁻³⁸⁾。測定原理が異なるため、両者の測定値の正確な換算は困難である。しかし、ARR による PA のスクリーニングでは、PRA を ARC で代替する必要がある。便宜上、PAC (CLEIA 法) /ARC ≥ 40 を ARR の陽性判定基準とする。但し、PAC (CLEIA 法) /PRA による ARR 判定に準じて PAC (CLEIA 法) /ARC 20~40 も「ARR 境界域」と位置付け、PAC (CLEIA 法) /ARC 20~40 かつ PAC ≥ 60 pg/mL を暫定的に陽性とし、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。

ARR は分母である PRA の影響が大きい。わが国では 0.1 ng/mL/h の低値まで測定できるため、PAC が低値でも偽陽性が生じうる。特に、高齢者高血圧患者は低レニンの影響が大きい^{39,40)}。このため、Mayo Clinic から ARR ≥ 200 に加えて PAC ≥ 150 pg/mL を陽性判定基準とすることが提唱された³³⁾。わが国でも 2014 年以來、日本高血圧学会 (JSH2014)、日本内分泌学会⁶⁾ から ARR > 200 に加えて、特に、PAC > 120 pg/mL (RIA 法) を満たすことがスクリーニング陽性基準として推奨されており、2019 年の日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン⁵⁾でも踏襲されている。ARR に PAC を加えることにより、偽陽性を避けるとともに、より特異的に外科的治療の対象となる PA の検出が可能とされている³³⁾。さらに近年、わが国の PA 患者のレジストリ研究 (JPAS)³⁾ (PAC [RIA 法] ≥ 125 pg/mL) および単施設研究 (PAC [RIA 法] ≥ 160 pg/mL)¹⁵⁾にて、高 PAC 例では正常 PAC 例と比較して血管合併症の有病率が高いと報告されている。RIA 法での PAC120 pg/mL は LC-MS/MS 実測値では 48.5 pg/mL (アルドステロン測定 of 標準化検討委員会)⁴¹⁾、CLEIA 法では 66.2 pg/mL⁴²⁾、54.6 pg/mL³²⁾、58.1 pg/mL⁴³⁾と報告されており、生理的食塩水負荷試験 (SIT) の PAC (CLEIA 法) カットオフ値 60 pg/mL⁴⁴⁾ (CQ6 参照) との整合性を担保するため、当面は、PAC (CLEIA 法) で ≥ 60 pg/mL を PAC カットオフの参考値とすることを推奨する。但し、PAC (CLEIA 法) < 60 pg/mL であっても、完全には PA を否定できない点にも注意を要する。

PRA は臥位より立位で高値となり、PAC は早朝に高く深夜に低下する日内変動を示すなど、PRA・PAC は採血条件 (体位、採血時間など) の影響を受けることから、早朝空腹時の安静臥位後の採血が最も望ましい⁴⁵⁾。しかし、日常診療ではスクリーニング条件を厳密に守るのが難しい場合があるため、まずは随時条件で測定し、適宜、より厳密な条件 (早朝、空腹、安静臥位後) で再検査することを推奨する。

多くの降圧薬がレニン・アルドステロンに影響するが、β遮断薬と利尿薬の影響が大きい。β遮断薬はPRAの低下によりARRを上昇させ偽陽性を増やす^{46,47}。MR拮抗薬はPRA、PAC両者の上昇をきたし、前者への影響がより大きくARRが低下するため、4週間以上の休薬が望ましい。他の利尿薬もPRAの上昇により偽陰性を示す可能性がある。一方、カルシウム拮抗薬やACE阻害薬・ARBは偽陰性を増やすとの報告⁴⁴、有意な影響はないとの報告³⁷がある。α遮断薬はARRに影響しないと報告されている¹⁷。一方で、典型的なPAでは各種降圧薬はスクリーニング⁴⁸やAVSによる病型診断⁴⁹には影響しないと報告されている。以上から、スクリーニングの際は、降圧薬はレニン・アルドステロンに影響の少ないカルシウム拮抗薬、α遮断薬の単独あるいは併用への変更が望ましいが、ACE阻害薬・ARB内服下でも偽陰性の可能性を考慮しつつスクリーニングは可能である。

1) 補足解説

表4に現在使用されているCLEIA法によるアルドステロン測定試薬の特徴および従来のRIA法とCLEIA法の換算を示す。記載内容は引用文献での公表されたデータおよび製造販売業者の資料に基づく(令和3年5月30日現在)。本ガイドラインではこれらを参考として、総合的判断に基づき判定基準の数値を策定した。

表4 CLEIA法によるアルドステロン測定試薬の特徴とRIA法とCLEIA法の換算

キット名(販売名)	ルミパルスプレスト アルドステロン/ルミパルス アルドステロン	アキュラシード アルドステロン・S	デタミナーCL アルドステロン
製造販売業者	富士レビオ	富士フイルム 和光純薬	ミナリスメディカル
測定原理	CLEIA	CLEIA	CLEIA
校正用の基準物質 (NMIJ CRM 6402) ^{*1}	有	有	無
キットの表現値	LC-MS/MS 相当値	LC-MS/MS 相当値	RIA 相当値 (LC-MS/MS 相当値に 換算可能: $Y = 0.78X$) ^{*5}
CLEIA 値(X)から RIA 値(Y) への換算式 (pg/mL)	$Y = 1.174X + 42.3$ ^{*2} $Y = 1.61X + 31.9$ ^{*4}	$Y = 1.307X + 44.1$ ^{*3}	$Y = 1.0X + 42.3$ ^{*5}
RIA 値(X)から CLEIA 値(Y) への換算式 (pg/mL)	$Y = 0.852X - 36.0$ ^{*2} $Y = 0.62X - 19.8$ ^{*4}	$Y = 0.765X - 33.7$ ^{*3}	$Y = 1.0X - 42.3$ ^{*5}
RIA 120 pg/mL に対する CLEIA 値 ^{*6}	66.2 pg/mL ^{*6-1} 54.6 pg/mL ^{*6-2}	58.1 pg/mL	77.7 pg/mL
RIA 60 pg/mL に対する CLEIA 値 ^{*6}	15.1 pg/mL ^{*6-1} 17.4 pg/mL ^{*6-2}	12.2 pg/mL	17.7 pg/mL

* 1 添付文書 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (<https://www.pmda.go.jp/>)。

* 2 Nishikawa T. et al. (文献 42) を参考とした製造販売業者による設定。

* 3 Ozeki Y, et al. (文献 43)。

* 4 Teruyama K, et al. (文献 32)。

* 5 西川哲男, 桑 克彦(文献 50)。

* 6 RIA 値(X)から CLEIA 値(Y)の換算値 (pg/mL)。表の下から3段目の換算式を用いて換算(* 6-1: * 2による換算値; * 6-2: * 4による換算値)。

3 | 機能確認検査

Q06 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**)

Q エビデンス

ARRによるPAのスクリーニングの感度は64~94%と良好であるが、偽陽性を30~50%に認めるため、アルドステロンの自律的過剰産生を確認する目的で機能確認検査を実施する⁵¹⁾。機能確認検査として、米国内分泌学会²⁵⁾はカプトプリル試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験、フルドロコルチゾン負荷試験を推奨しているが、わが国ではカプトプリル試験、フロセミド立位試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験が推奨されている^{5,6)}。

当初、2種類の検査陽性がPA診断の要件とされたが、現在ではいずれか1種類の陽性を診断の要件としている^{5,6,25)}。2種類の機能確認検査の陽性確認は1種類のみ陽性よりも特異度が高いと考えられるが、陽性数と診断の感度・特異度を検証した報告はなく、費用対効果も未確立である。一方、1種類の陽性より2種類の陽性を示す例のほうが心血管イベントのリスクが高いとの報告もある⁵²⁾が、今後、多施設・多数例での検証が必要である。1種類の検査が陰性でもPAを確実に否定できないことから、個々の症例の状況に応じて適宜、追加検査の是非を判断する。

機能確認検査間の精度比較に関するシステマティックレビュー・メタ解析にて、カプトプリル試験(CCT)と生理食塩水負荷試験(SIT)のPAの感度、診断特異度に有意差がないこと⁵³⁾、中国人を対象に行われた比較試験で両試験の診断精度はフルドロコルチゾン試験と同等であったこと⁵⁴⁾が報告されている。食塩摂取量が7.6g/日以下の場合、SITがCCTよりAPA診断の陽性尤度比が高いが、それ以上の摂取では陽性尤度比に差を認めなかったとの報告がある⁵⁵⁾。即ち、各検査の感度、特異度は報告により様々で、いずれかの検査が他の検査よりも優れていることを示す明確なエビデンスはない⁵⁶⁾。

各機能確認検査を表5に示す。カプトプリル試験は心不全などで他の検査の実施が不可の場合でも比較的安全に施行可能で、外来でも実施可能である。稀にACE阻害薬による血管浮腫の報告があるため、実施に際しては注意を要する。日本内分泌学会⁶⁾、日本高血圧学会のガイドライン⁵⁾は共に負荷後のARR > 200 (RIA法)を陽性と定めており、本ガイドラインでも、スクリーニングと一致させてPAC (CLEIA法) / PRA (ARR) ≥ 200を陽性と定めた。しかしながら、CLEIA法による至適カットオフ値が確立するまではARR 100~200 (PAC [CLEIA法] / ARCの場合はARR 20~40)を「ARR境界域」と位置付けて暫定的に陽性とし(CQ5参照)、個々の症例で患者のニーズと臨床所見(低カリウム血症や副腎腫瘍の有無、年齢など)を総合的に判断し、その後の病型診断の実施の是非と治療方針(CQ22参照)を慎重に判断する。また、日本内分泌学会では付加的にPAC (RIA法) > 120 pg/mLの場合も陽性としてきた。しかし、PA患者での陽性率はARRを用いた場合に、より高値であると報告⁵⁷⁾され、

多くの場合、ARRのみで判定されていることから、PAC基準の診断的意義は今後検討を要する。

生理食塩水負荷試験はカプトプリル試験と共に汎用される機能確認検査である。最近、CLEIA法にてPACを測定した検討⁴⁴⁾で、負荷後PACのカットオフを各々61.6 pg/mL、78.2 pg/mLとした場合のPA診断の感度、特異度は、前者が95.4%、80%、後者は86.2%、86.7%と報告された。即ち、PAC \geq 78.2 pg/mL (CLEIA法)であればPAの可能性が極めて高く、 $<$ 61.6 pg/mLであれば、PAはほぼ否定できるとし、両者の間を「gray zone」としている。わが国ではこれまでRIA法によるPAC 60 pg/mLをカットオフとしてきたが、これはPAC (CLEIA法)では測定キット毎に異なり、12.2~17.7 pg/mLに相当^{32,42,43,50)}し、前述の報告と比較して低値である。それ故、本ガイドラインでは海外のCLEIAによる報告⁴³⁾も参考とし、SITでのPAC (CLEIA法)カットオフを従来通り60 pg/mLとした。CLEIA法による至適カットオフ値が確立するまではPAC (CLEIA法) 12~60 pg/mLは「境界域」として暫定的に陽性とし、個々の症例で患者のニーズと臨床所見を総合的に判断し、その後の病型診断の実施の是非と治療方針 (CQ22 参照) を慎重に判断する。生理食塩水負荷試験は臥位で実施すると偽陰性が生じる一方、座位での実施で偽陰性が減少するとの報告⁵⁸⁾がある。しかし、片側性PAの検出率に体位による差はなく、体位の影響を示すわが国での明確なエビデンスもないことから、個別の患者毎にいずれでも可とし、今後、エビデンスを集積、検討する必要がある。副作用として血圧上昇、血清カリウム濃度低下をきたす可能性があるため、コントロール不良の高血圧、腎不全、心不全、重症不整脈、重度の低カリウム血症の患者では施行しない。

フロセミド立位試験は、長年わが国において実施されてきたが海外のガイドラインには含まれず、副作用として低カリウム血症、低血圧とそれに伴う検査中の転倒、意識消失の危険性があるため、実施する際はその適応を慎重に判断し、検査中は十分な経過観察が必要である。経口食塩水負荷試験は高い診断精度が示されているが、再現性が低いとの報告⁵⁹⁾もあり、実施施設は限定的である。心機能低下例や重症高血圧症例などにおける危険性、蓄尿の煩雑性、腎機能障害例における偽陰性などのデメリットがある。

以上から、検査の安全性や実施の簡便さを考慮して、まずカプトプリル試験の実施が推奨されるが、症例ごとに合併症や検査実施体制を考慮し、実施検査を適切に選択する必要がある。

表5 機能確認検査の特徴

検査法	利点	欠点	感度*1	特異度*1
カプトプリル試験	安全	・ 稀に血管浮腫	70~100%	68~95%
生理食塩水負荷試験	比較的簡便	・ 血圧上昇、低カリウム血症 ・ コントロール不良の高血圧、腎不全、心不全、重症不整脈、重度低カリウム血症では禁忌	66~92%	72~97%
フロセミド立位試験	-	・ 低カリウム血症、低血圧	不明	不明
経口食塩水負荷試験	比較的簡便	・ 血圧上昇、低カリウム血症 ・ コントロール不良の高血圧、腎不全、心不全、重症不整脈、重度低カリウム血症では禁忌 ・ 蓄尿の信頼性不十分、腎不全で偽陽性	96%? (エビデンス不十分)	93%? (エビデンス不十分)

* 1 文献での報告をまとめた数値。

1) 補足解説：アルドステロン測定法の変更に伴うガイドラインにおける判定基準の修正

(1) 臨床判断の基準としてのPAC (CLEIA)測定値

血中ホルモンの微量測定法としては長年、ラジオイムノアッセイ (RIA) が主流であったが、近年、アイソトープを用いない測定法への移行が加速化している。アルドステロンの測定法もRIAであっ

たが、2021年4月以降キットが発売中止となり、全面的に non-RIA 法である化学発光酵素免疫法 (CLEIA 法) に変更された。従来の RIA とは異なり、CLEIA 法はアルドステロンの標準物質とのトレーサビリティ (定量性が一致していること) が確認されており、かつ「真の値」に最も近似し、海外でも標準的に用いられている LC-MS/MS (液体クロマトグラフィー・ダンデム質量分析法) とも良好な相関を示すことから、本ガイドラインでは、「CLEIA 法による PAC 測定値 (PAC [CLEIA 法])」を臨床判断の基準とすることを推奨する。

(2) 判断基準の見直し

測定法の変更に伴い、臨床判断の基準値(カットオフ)の見直しが必要となる。本ガイドライン委員会では、①アルドステロン標準委員会での検討結果、② PAC (RIA 法) と PAC (CLEIA 法) との相関に基づく補正、および③補正すべき従来の基準値策定の根拠と測定法、の3点を考慮し総合的見地から見直しを行った(詳細は本文参照) (表6)。

表6 従来の判定基準と新判定基準の比較表

	従来の基準	新基準
スクリーニング 陽性基準	① PAC (RIA 法) /PRA 比 (ARR) > 200 かつ PAC (RIA 法) > 120 pg/mL	① PAC (CLEIA 法) /PRA 比 (ARR) \geq 200 かつ PAC (CLEIA 法) \geq 60 pg/mL 但し、ARR ^{*2} 100~200 を「ARR 境界域」とし PAC (CLEIA 法) \geq 60 pg/mL を満たせば、 暫定的に陽性とする ^{*3} ② PAC (CLEIA 法) /ARC 比 (ARR) \geq 40 かつ PAC (CLEIA 法) \geq 60 pg/mL 但し、ARR ^{*2} 20~40 を「ARR 境界域」とし PAC (CLEIA 法) \geq 60 pg/mL を満たせば 暫定的に陽性とする ^{*3}
カプトプリル 試験陽性基準	① 負荷後 (60 分または 90 分) ARR ^{*1} > 200 ② PAC (RIA 法) /ARC > 40 ③ PAC (RIA 法) > 120 pg/mL	① 負荷後 (60 分または 90 分) PAC (CLEIA 法) / PRA 比 (ARR) \geq 200 但し、ARR ^{*2} 100~200 を「ARR 境界域」とし 暫定的に陽性とする ^{*3} ② 負荷後 (60 分または 90 分) PAC (CLEIA 法) / ARC 比 (ARR) \geq 40 但し、ARR ^{*2} 20~40 を「ARR 境界域」とし 暫定的に陽性とする ^{*3}
生食負荷 試験陽性基準	負荷後 (4 時間) PAC (RIA 法) > 60 pg/mL	負荷後 (4 時間) PAC (CLEIA 法) \geq 60 pg/mL 但し、PAC (CLEIA 法) 12~60 pg/mL を「PAC 境 界域」とし暫定的に陽性とする ^{*4}
フロセミド 立位試験	① 負荷後 (2 時間) PRA < 2.0 ② 負荷後 (2 時間) ARC < 8.0	従来と同じ
経口食塩負荷 試験陽性基準	尿中アルドステロン > 8 μ g/日 ^{*5} (尿中 Na > 170 mEq/日)	尿中アルドステロン > 6 μ g/日 ^{*6*7} (尿中 Na > 170 mEq/日)

* 1 PAC (RIA 法) を用いて算出した ARR.

* 2 PAC (CLEIA 法) を用いて算出した ARR.

* 3 症例毎に個別に検査・治療方針を判断 (PAC [RIA 法] による ARR 200 は概ね PAC [CLEIA 法] による ARR 100 に相当する。当面の間、境界域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) を考慮して、総合的に検査・治療方針を決定する [CQ5, CQ6 参照]).

* 4 症例毎に個別に検査・治療方針を判断 (PAC [RIA 法] 60 pg/mL は PAC [CLEIA 法] では 60 より低値になるが、測定キット間での差異が十分に検証できていないため暫定的に境界域を設ける。境界域の場合は当面は暫定的に陽性とし、高血圧の重症度、低カリウム血症や副腎腫瘍の有無などを考慮して、総合的に判断する)。

* 5 RIA 法によるアルドステロン測定値

* 6 ルミパルス[®]で測定した場合の CLEIA 法によるアルドステロン測定値。

* 7 1 日尿量を 1.5 L とした場合の参考値。本試験に関する CLEIA 法測定値によるエビデンスは未確立。

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**）

エビデンス

アルドステロンの過剰分泌を確認するには原則として機能検査の実施が推奨される（CQ6 参照）。しかし、スクリーニング陽性の全例で必ずしも機能確認検査は必須でないとする。日本高血圧学会 JSH2019 では、ARR > 1000 かつ PAC > 200 pg/mL（ともに RIA 法）の時は機能確認検査を行わずに PA の確定診断可能としている⁵⁾。米国内分泌学会のガイドラインでは、低カリウム血症、PAC > 200 pg/mL、レニン検出限界以下の時には機能確認検査を行わずに PA と確定診断可能としている²⁵⁾。フランス内分泌学会のガイドラインでは、スクリーニング陽性（ARR > 300 かつ PAC 基礎値 > 90 pg/mL）で、異なる 2 機会の PAC 基礎値が 200 pg/mL 以上であれば機能確認検査を行わずに PA の確定診断可能としている^{60,61)}。わが国の多施設共同研究 JPAS の PA 患者 2340 名のデータを用いてカプトプリル試験もしくは生理食塩水負荷試験が陽性となる条件を検証した結果、PAC (RIA 法) > 308.5 pg/mL (PAC [CLEIA 法] 171 pg/mL) で PRA 0.6 ng/mL/h 以下であれば機能確認検査を省略可能と報告⁶²⁾されている。また、日本人の PA 252 名と非 PA 75 名を対象にして検討し、PAC (RIA 法) > 300 pg/mL (PAC [CLEIA 法] 166 pg/mL) の症例または PAC (RIA 法) が 200~300 pg/mL (PAC [CLEIA 法] 100~166 pg/mL) かつ低カリウム血症がある症例では、全例 PA であり機能確認検査は不要であった⁶³⁾。さらに、PA518 例と非 PA 266 例を対象にした検討にて、PAC (RIA 法) > 200 pg/mL、ARC < 2.5 μ IU/mL (PRA 0.4 ng/mL/h) および低カリウム血症がある例では機能確認検査を省略して PA と確定診断が可能であることを示した⁶⁴⁾。なお、レニン検出限界以下は用いた測定法のそれに準ずるが、臨床的には PRA < 0.5 ng/mL/h、ARC < 2.5 pg/mL を目安とする。

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**）

エビデンス

PA におけるコルチゾール共産生の頻度は評価法により異なるが、PA 全体では 3.9~77.6%⁶⁵⁾、片側性 PA では 23.4%²⁰⁾との報告がある。また、わが国からの報告では、アルドステロン産生腺腫 (APA) に対する副腎摘出後の腫瘍の病理学所見上、多くの症例でコルチゾール産生に関わるステロイド合成酵素である CYP17A1 (n = 21/21,100%)、CYP11B1 (n = 17/21,81%) が陽性であることが示されている⁶⁶⁾。コルチゾール・アルドステロン同時産生腫瘍はアルドステロン単独を産生する腺腫と比較して腫瘍径が大きく (> 2.0 cm)、耐糖能異常、骨粗鬆症、蛋白尿、心血管イベントを合併する頻度が多い

特徴がある^{16,20,67-70}。また、アルドステロン産生腺腫(APA)におけるコルチゾールの同時産生は、反対側副腎におけるコルチゾール産生を抑制することから、AVSの結果の解釈や、副腎摘出後のステロイド補充の必要性の判断に影響を与えるため、事前にコルチゾールの自律分泌の有無を確認することが重要である。Expert consensus statement⁷¹においても、腫瘍径が大きい(> 3.0 cm) APAでは、Cushing症候群あるいはサブクリニカルCushing症候群の合併を除外するため、AVS実施前の1 mg デキサメタゾン(DEX)抑制試験(一晩法)の実施は必須としている。しかしコルチゾール同時産生例では、アルドステロンとコルチゾールの過剰分泌が必ずしも同側とは限らない事から⁶⁷、適切な局在診断が必要である(CQ10, CQ16 参照)。

以上より、APAにおいてコルチゾールの同時産生を高率に認めることから、CTで明確に副腎腫瘍(通常、径1 cm以上)を認める場合は、1 mg DEX抑制試験の実施が推奨される。DEX 1 mg後のコルチゾール $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$ の場合にコルチゾール過剰産生と診断する⁷²。

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)

Q エビデンス

PAが片側性病変の場合、病側の副腎摘出術はアルドステロンの過剰を正常化し、高血圧の治癒や降圧薬減量が可能となる最適の治療法である。片側性病変に対する治療として、副腎摘出術はMR拮抗薬による薬物治療よりも、生化学的、臨床的アウトカム、臓器障害の進展予防、生命予後の点で優れていると報告されている^{73,74}(CQ17, CQ23 参照)。それ故、PAにおける病型・局在診断の目的は、片側性PAの診断が目的である。

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。

Q エビデンス

AVSとCTまたはMRIによる診断の一致率は38~81%^{61,75-77}で、CT/MRIのみで診断した場合の正診率は低い。システマティックレビューでもCTおよびMRIでは37.8%が正しく診断できなかったと報告⁷⁸され、片側性病変の検出において、AVS(感度95%、特異度100%)²⁵はCT/MRIより有用である。わが国の多施設共同コホート研究(JPAS)における1591例のPA患者の検討では、AVSとCT

の結果が一致する割合は、片側性病変では 50.8% (297/654) であったのに対して、両側性病変で CT 所見が正常な群では 85.4% (768/899) であった⁷⁶⁾。一方、年齢との関連では、358 人の低カリウム血症を有する PA 患者において、CT と AVS の病型診断が一致した割合は 35 歳未満では 90% (27/30)、35~40 歳では 79% (31/39)、40 歳以上では 69% (198/289) であった。手術アウトカムに基づく CT の正診率は 35 歳未満では 100% (30/30) で、35~40 歳では 87% (34/39) であった⁷⁹⁾。さらに、術後の生化学的治癒率は CT よりも AVS が優れている事も報告されている⁸⁰⁾。以上より、片側副腎摘除術を考慮する場合は AVS 施行が推奨されるが、35 歳未満で、低カリウム血症、PAC 高値、CT にて片側性病変を有する場合は、AVS を省略することも可能である (CQ12 参照)。

AVS 以外の臨床所見のスコア化により病型を予測する試みもされている。JPAS 研究における 1936 例の PA 患者を、病型予測スコア作成群 1290 例とスコア診断確認群 646 例に分け、血清カリウム濃度 > 3.9 mmol/L (4 点)、3.5-3.9 mmol/L (3 点)、CT における副腎結節なし (3 点)、PAC (RIA 法) 基礎値 < 210.0 pg/mL (2 点)、基礎値 ARR < 620 (2 点)、女性 (1 点) としてスコアリングした場合、8 点以上の症例において陽性予測率 93.5% で両側性病変と診断できることが示された⁸¹⁾。393 例の PA 患者で CT 腫瘍なし群において、女性、ARR ≤ 550、血清カリウム濃度 ≥ 3.8 mmol/L は両側性病変の独立した因子で、各項目を 1 点とすると、3 要件を満たした例では ROC 解析により感度 29%、特異度 96% で両側性の可能性が高いことが示された⁷⁵⁾。1591 例の PA 患者において、CT と AVS の局在診断が一致する確率は、CT で片側性腫瘍があり低カリウム血症の場合は 70.6% (266/377)、正カリウム血症の場合は 23.8% (66/277)、一方、CT 両側正常で低カリウム血症の場合は 38.1% (90/236)、正カリウム血症の場合は 6.2% (41/663) であった⁷⁶⁾。これらの予測モデルは AVS 適応の参考所見として有用であるが、現時点では AVS と同等の診断能を有するものではなく、確実な局在・病型診断には AVS の実施が推奨される。しかし、AVS が侵襲的検査であることから、今後予測モデルの診断能の検証と向上が期待される。

AVS の主要な目的は手術希望例における病型診断、特に片側性 PA の診断であるが、その侵襲性や費用を考慮すれば、実施した結果が治療方針決定に有効に活用される必要がある。最近、日欧の比較共同研究¹²⁾により、片側性 PA と診断された例の約 1/4 が様々な臨床所見に基づき、手術適応とならなかったことが報告された。AVS 実施に際しては、さらに十分なインフォームド・コンセントと臨床所見を慎重に判断し、AVS の実施適応を決定することが推奨される。

QC11 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**)

Q エビデンス

PA の機能確認検査が陽性の患者で、手術希望かつ手術適応がある場合は、片側性か両側性かの病型診断が必要である。米国内分泌学会のガイドライン²⁵⁾は病型決定、副腎癌の鑑別、AVS を実施する放射線科医、手術を実施する外科医が解剖学的情報を得るために CT が必須とし、日本内分泌学会も副腎腫瘍の確認と鑑別診断に腹部 CT の実施を推奨している⁶⁾。CT と MRI の比較では、CT による局在診断の感度 85%、特異度 95%、陽性的中率 (PPV) 95%、陰性的中率 (NPV) 86.5%、MRI による感度 85%、特異度 95%、PPV 89.5%、NPV 86.5% であり、PPV 以外の項目は差がなかった⁸²⁾。そのためまず検査時間が短くかつ費用が安価な CT が第一選択の画像検査として推奨される。PA は腫瘍サイズが小さいため thin slice CT が推奨される。ただし、副腎は非機能性腺腫の発生頻度が高く、一方、CT で検出できないアルドステロン産生ミクログ腺腫も存在することから PA における CT の感度、特異度は高くない。最終的な病型診断のためには AVS の実施が推奨される^{77,83)}。CT による被曝の影響を懸念し、小児、妊婦では MRI が推奨される。ただし胎児の安全性の面から妊娠 4 か月未満では MRI を実施しない。

multi-detector row CT (MDCT) は一度に多数の断層画像を得ることで撮影時間の短縮と患者負担の軽減が可能であるとともに、空間分解能が高く、3D 画像を作成できるため single-detector row CT (SDCT) より、感度・特異度ともに優れている。さらに造影ダイナミック MDCT では右副腎静脈の走行の確認が可能で、AVS の成功率の向上に有用である^{84,85)}。以上より、手術希望があり AVS 実施が予想される場合は、造影ダイナミック MDCT が推奨される。

CKD 患者に造影剤を使用する際には造影剤腎症 (Contrast-induced nephropathy ; CIN) に注意が必要である。CKD 診療ガイドライン 2018⁸⁶⁾には CKD ステージ G3a 以上 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) では CIN 発症リスクが高く、eGFR < 45 mL/min/1.73 m² や造影剤投与量が多いとリスクはさらに高いと記載されている。一方、腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018⁸⁷⁾、米国放射線医会の造影剤に関するガイドライン⁸⁸⁾では、近年、造影剤の経静脈的投与は従来考えられていたよりも CIN 発症リスクが低いことが明らかになっており、eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² であれば CIN を発症する可能性は低いと記載されている。ただし eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² であっても CIN 発症リスク因子 (加齢、eGFR < 60 mL/min/1.73 m² の糖尿病等) を評価し適切な予防策を講ずることが推奨

される。CIN 発症リスクが高い患者における CIN 予防には生理食塩水投与、重炭酸ナトリウムが推奨されており⁸⁸⁻⁹⁰⁾、飲水は効果のエビデンスが不十分であるため推奨されない⁸⁶⁻⁸⁸⁾。ヨード造影剤、ガドリニウム造影剤によるアレルギー反応等の急性副作用発生リスクが高い患者では、リスク軽減のために、十分なインフォームドコンセントを得た上で、推奨されるステロイド、抗ヒスタミン剤による前投薬を検討する^{88,89)}。ヨード造影剤アレルギーを有する患者の AVS においてガドリニウム造影剤が有用であるとの報告⁹⁰⁾があるが、わが国では保険診療の適用外である。

PA に対する副腎シンチグラフィ (I-131-Norcholesterol, NP-59) はデキサメタゾン抑制下で実施される。従来のプラナー画像と比べて、Single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) を用いた病型診断は感度、PPV ともに向上している (プラナー画像：感度 40.9%，特異度 66.7%，PPV 75.0%，NP-59 SPECT/CT：感度 81.8%，特異度 66.7%，PPV 85.7%)^{91,92)}。そのため手術希望および適応があるものの、ヨードアレルギーその他の理由で AVS 施行が不可能な症例、AVS を希望しない症例、AVS の結果判定が不可の症例では、デキサメタゾン抑制副腎シンチグラフィは AVS の代替になり得る。ただし、プラナー画像の定量化検討では NP-59 の集積は主に腫瘍径と相関しアルドステロン産生能との相関は弱い⁹³⁾、検査が可能な施設が限定される、耐糖能異常を有する症例での高血糖誘発の懸念、などの欠点がある。さらに米国では施行できないため米国内分泌学会のクリニカルガイドライン²⁵⁾には記載がない。

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)

エビデンス

臨床所見から、各々、片側性あるいは両側性の確率が極めて高い患者では、AVS の回避を考慮する。まず、米国内分泌学会のガイドラインでは、35 歳未満、低カリウム血症 ($< 3.5 \text{ mmol/L}$)、PAC 高値 ($\geq 300 \text{ pg/mL}$)、CT で片側副腎に腫瘍を検出、のすべてを満たす場合、AVS を省略し腫瘍側の片側副腎摘除が可能とされている²⁵⁾。この事はわが国の大規模観察研究 (JPAS study) でも検証され、35 歳未満、低カリウム血症 ($< 3.5 \text{ mmol/L}$)、PAC 高値 (基準値上限以上)、CT で片側副腎に 1 cm 以上の腫瘍を検出する場合、腫瘍側の片側副腎摘除により全例良好なアウトカムが得られたことが報告されている⁷⁹⁾。35 歳未満、低カリウム血症 ($< 3.5 \text{ mmol/L}$)、PAC 高値 ($\geq 200 \text{ pg/mL}$ 、RIA 法)、CT で片側副腎に腫瘍を検出する場合、十分なインフォームドコンセントの上で AVS の省略が可能と考えられる。35 歳以上では非機能性腺腫の割合が増加することから、局在診断には AVS の実施が推奨される。

一方、臨床所見から両側性 PA を予測する試みも多くなされている。前述の JPAS study では、CT

で副腎腫瘍を認めず血清カリウム濃度正常 (≥ 3.5 mmol/L) の症例において、片側性の頻度は 6.2% と低く、AVS の推奨度が低いことが示された⁷⁶⁾。これに加え、PAC 基礎値上昇が軽度 (< 210 pg/mL, RIA 法)⁸¹⁾、ARR 上昇が軽度 (< 550)⁷⁵⁾、肥満^{94,95)} (BMI > 25 , 特に 40 歳未満の男性⁹⁶⁾、女性⁷⁵⁾ (特に 60 歳以上⁹⁶⁾)、などが両側性を予測する因子として報告されている。これらの因子の組み合わせたスコアリングにより局在診断予測能が報告されており、CT で副腎腫瘍を認めないこと、血清カリウム濃度が正常であることが両側性を予測する重要な因子として用いられている^{75,81,94)}。

PA の手術に先立つ局在診断において、AVS は安易に省略すべきものではない。一方、AVS にて片側性であっても薬物治療が選択される例が少なくない事、その判断が AVS 実施以前から明らかな種々の臨床所見に基づく事が報告¹²⁾されている。それ故、臨床的に片側性あるいは両側性の可能性が極めて高い例、血圧コントロールが良好、血清カリウム濃度が正常、種々の合併症があるなどの例では、画一的に AVS を施行するのではなく、個々の患者の希望や状態を考慮し、実施することの利益と不利益、治療選択の方針などにつき、十分なインフォームドコンセントの上で AVS の実施適応を検討し、治療選択することが重要である。

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**)

Q エビデンス

PA の最も標準的な病型診断法は AVS であるが、侵襲度が高く技術的習熟を要する。それ故に、その成功率を向上するための様々な工夫⁶⁾と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が必要である⁹⁶⁻⁹⁸⁾。ACTH 負荷を行わない AVS では、午前中に検査を行い、ストレスの影響を除外するために、安静や必要に応じて鎮静剤の投与も考慮する。AVS の採血を、検査開始後 15 分以上待つことも必要である⁷¹⁾。副腎静脈のカテーテル挿入も、右副腎静脈から左副腎静脈へ連続して行う連続法と、2 本のカテーテルを用い、左右副腎静脈からの採血を同時に行う同時法がある。血液サンプルの収集は、カテーテルからの自然落下で行うか、注射器で吸引 (2.5 cc 程度の小さな注射器で、緩徐に吸引) するかなどを、きめ細かく、事前に決めておき、検査を円滑に進めることも AVS 成功に重要である。同時法と連続法で成功率の違いを検討した報告はない。

ACTH 負荷は AVS 術中のカテーテル挿入の成否判定を容易にする^{71,99,100)}が、ACTH 負荷法もあらかじめ決めておく必要がある (CQ14 参照)。AVS 術中の造影による副腎静脈へのカテーテル挿入の確認は成否判定に有用であるが、副腎静脈の損傷をしないように、ゆっくりと造影することが重要である⁹⁸⁾。AVS 術前 (あるいは術中) の MDCT による副腎静脈の解剖所見の確認は成功率を向上させる^{84,101-106)}。術中迅速コルチゾール測定による適正なカテーテル挿入の確認は、AVS の成功率の向上に寄与することが報告されている^{84,94,107)} (表 7)。

表7 副腎静脈サンプリングの成功率を向上させる方法

1	経験豊富な専門医療施設での実施
2	術前の MDCT による副腎静脈の解剖所見の確認
3	ACTH 負荷(カテーテル挿入の成否判定を容易にする)
4	術中造影による副腎静脈へのカテーテル挿入の確認
5	術中迅速コルチゾール測定の実施

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)

Q エビデンス

AVS における ACTH 負荷の目的は, ①ストレスに伴うアルドステロンの分泌変動による影響を最小化させる, ②副腎静脈と下大静脈でのコルチゾールの濃度勾配を明確にする, ③アルドステロン産生腺腫においてアルドステロン分泌を最大化させる, が挙げられ, ACTH 負荷を行うことにより AVS の成否判定が明確になることから, 世界の主要な施設の過半数が ACTH 負荷を実施している¹⁰⁸⁾.

AVS の成否判定基準は Selectivity Index (SI, 副腎静脈と下大静脈または末梢静脈とのコルチゾール濃度の比) で判定される (CQ15 参照). SI のカットオフ値により成功判定される割合が大きく変わるが, いずれの SI のカットオフ値についても ACTH 負荷後に AVS の成功判定率の上昇を認めており¹⁰⁰⁾, ACTH 負荷により AVS の成否判定が明確になることから AVS に際しては ACTH 負荷の実施が推奨される.

ACTH 負荷が局在診断に与える影響については, 同一患者内での ACTH 負荷前後の Lateralized Ratio (LR, 副腎静脈のアルドステロン/コルチゾールの左右比) の変化を比較した研究において, ACTH 負荷後に両側性と診断される割合が多くなることが示された¹⁰⁹⁾. 最終診断に対する正診率は ACTH 負荷後の方が高くなるとの報告と^{110,111)}, 逆に低くなるとの報告がある¹¹²⁾. わが国における多施設研究では ACTH 負荷前の局在診断が片側性であった症例の 22% (n = 54/245) が ACTH 負荷後には両側性となり, ACTH 負荷前後でいずれも片側性であった症例に比べて ACTH 負荷後に両側性に変化した症例では術後アウトカムが悪く, 病理上も腺腫の割合が低かった. しかし, 負荷前後で片側から両側に変化した症例の中で ACTH 負荷前 LR が 8.3 以上の症例では術後アウトカムが良好であったことから, ACTH 負荷前の LR も一定レベル以上の場合, 局在判定に有用と報告されている¹⁰⁹⁾.

ACTH 負荷の方法には静注法^{110,113)}, 点滴静注法¹¹⁴⁾, その併用法(静注後点滴)^{111,112)}の3種類があり, 各施設の実情に合わせて選択する. 術者が AVS の手技に習熟している場合は静注法, 手技に習熟しておらず採血に時間を要する場合は点滴静注法または両者の併用が推奨される⁷¹⁾. ACTH 投与量は低用量より高用量での成功率が高い¹¹³⁾ことから, 静注では 250 μg が推奨され, 点滴静注法では, 250 μg を 3 時間から 5 時間 (50~80 μg/h) で投与する. ACTH 負荷から採血までの時間は 15~30 分^{110,112-114)}とし, 静注法の場合, 45 分~60 分経過しても採血ができない場合は点滴静注を追加する. 局在診断における実施法間の優劣は確立されていない.

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)

エビデンス

AVS におけるカテーテル挿入成功の判定は, 一般に Selectivity Index (SI, 副腎静脈と下大静脈のコルチゾール濃度の比) を指標とする. SI のカットオフ値は, ACTH 負荷前は 1.1~3.0, ACTH 負荷後は 2.0~5.0 と報告されている⁷⁸⁾. 世界の代表的専門施設へのアンケート調査では, SI のカットオフ値として, ACTH 負荷前は 2.0, ACTH 負荷後は 3.0 または 5.0 とする施設が最も多かった¹⁰⁹⁾. ACTH 負荷後の SI のカットオフ値を 5.0 とした場合に最も正しい局在診断ができると報告されている¹¹⁵⁾. また, 同一患者内での ACTH 負荷前後の SI の変動を比較した解析にて, ACTH 負荷後の SI 5.0 に対応する負荷前の SI は 1.4 との報告もある¹¹⁶⁾. 本ガイドラインでは, 判定の信頼度を高めるため, カテーテル挿入の成否の判定における SI のカットオフ値として一般的に汎用され, より厳格な値である ACTH 負荷前 2.0, ACTH 負荷後は 5.0 を推奨する.

SI により両側カテーテル挿入成功と判定されても, 副腎静脈のアルドステロン/コルチゾール比 (A/C) が両側で下大静脈の A/C より低値である例が経験され (apparent bilateral aldosterone suppression: ABAS), 正しい局在判定が困難なことがある¹¹⁷⁾. その原因として静止期 (内因性 ACTH の影響で副腎静脈のアルドステロンが変動し低値となった時点) での採血, 副腎静脈内での希釈, 副腎静脈以外の導出静脈の存在などが考えられ, ACTH 負荷によってその頻度が低下する. ABAS を認めた場合, 必要に応じて AVS 再検, segmental AVS, 副腎静脈以外の導出静脈での採血などを検討する.

片側の副腎静脈へのカテーテル挿入が不成功の場合, 成功側の副腎静脈と下大静脈の A/C の比 (≥ 5.5 であれば同側優位, ≤ 0.5 であれば対側優位)^{118,119)} によって局在判定が予測できるという報告があり, また右副腎静脈へのカテーテル挿入が不成功の場合, 左副腎静脈と下大静脈の A/C の比と左副腎静脈の A/C の組み合わせ (≥ 1 かつ > 68 であれば左優位, < 1 かつ < 9 であれば右優位)¹²⁰⁾ によって局在判定が予測できるという報告がある. これらの方法による判定の信頼性はさらに検証が必要であるため, AVS の再検を考慮する.

コルチゾール産生腫瘍を合併し対側副腎静脈のコルチゾールの抑制が疑われる場合, 副腎静脈のアルドステロン濃度が下大静脈 (末梢血) より明らかに高値 (7.2 倍~510.5 倍¹²¹⁾, 77.5 倍¹²²⁾) の症例ではカテーテル挿入成功とする報告があるが, カットオフ値は示されていない.

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**)

エビデンス

AVS による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) > 2.6~4、Contralateral Ratio (CR) ([A/C] 低値側 / [A/C] 下大静脈末梢側) < 1 に加え、ACTH 負荷前 LR > 2、副腎静脈血中アルドステロン (PAC) > 14,000 pg/mL (RIA 法) 等の有用性が報告されている^{6,10)}。これらのエビデンスを評価した結果、「わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント」では ACTH 負荷後 LR > 4 かつ CR < 1⁶⁾、国内内分泌学会では ACTH 負荷後 LR > 4²⁵⁾ をカットオフ値として手術適応を決定することが推奨された。局在判定指標としての LR > 4 の妥当性は手術例で検証され、高齢者においても生化学的治療と術後 6 か月のアウトカムの独立した予測指標となることが報告された¹²³⁾。また、片側性 PA の予後を国際的な枠組みで検証した PASO 研究でも LR > 4 は採用¹²⁴⁾ されており、手術適応決定のカットオフとして LR > 4 が推奨される。一方、CR < 1 は LR > 4 と比べ、治療アウトカムの独立した予測指標であることは確認されていないが¹²⁵⁾、手術適応をより厳格化するには、LR > 4 との組み合わせが推奨される。

ACTH 負荷後 LR > 2.6~3 を片側性 PA とする報告^{6,25)} があるが、LR 2~4 は本態性高血圧でも認める所見¹²⁶⁾ であることから、単独での判定は推奨されない。診断精度を向上させる方法としては、CR < 1⁶⁾ の追加が推奨される。片側性 PA を予測する臨床指標として、血清カリウム濃度 < 3.5~< 3.8 mEq/L、CT における径 10 mm 以上の片側副腎腫瘍、35 歳未満、女性、ARR > 550 などがある^{75,76)}。径 10 mm 以上の片側副腎腫瘍と低カリウム血症を有する例は、これらを認めない症例と比較して、片側性である確率は 36.4 倍とされ、特に 35 歳未満の対象症例では片側副腎腫瘍と低カリウム血症を伴う全例が片側性 PA であったとの報告⁷⁶⁾ があり、局在判定の参考とする。

コルチゾールを同時産生する腫瘍の場合、対側副腎のコルチゾール分泌が抑制されるため、Selectivity Index は低下する。また対側副腎の A/C 比が増加し腫瘍側の A/C 比が低下する結果、LR は低下して偽陰性となりうる^{6,123)}。従って 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。PA におけるコルチゾール同時産生の頻度は評価方法や対象症例により異なり、3.9~77.6%と、報告により大きく異なる。しかし、1 mg DEX 抑制試験の判定基準を血中コルチゾール > 1.8 µg/dL とした場合、全 PA の 21.7~23.4%、片側性 PA の 28.9% に認められ

る^{20,65)}ことから、CTで明確な副腎腫瘍を認める場合は、AVS実施前にDEX抑制試験の実施が推奨される(CQ8参照)。またアルドステロンとコルチゾールの自律分泌側が一致するとは限らない点にも留意する。

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)

Q エビデンス

片側性 PA では、CT所見や腫瘍サイズにかかわらず、病変側副腎摘出によりアルドステロン過剰や低カリウム血症などを改善させることができる(生化学的治癒)^{5,25,124)}。国内外の多施設の検討で、その割合は94%と報告されている¹²⁵⁾。生化学的治癒の判定時期に明確な基準はないが、通常、PACは術後早期(1週間程度)に有意な低下を認め、特に、CLEIA法では測定感度以下になる。一方、レニンの抑制解除、対側副腎のアルドステロン分泌抑制の解除には、治療前の高アルドステロン血症の程度と罹病期間などに影響されるが、通常、1~3か月以上を要する。高血圧の治癒率は約30~52%に止まり(臨床的治癒)^{25,127)}、特に高齢者では国内の多施設の検討で18%と報告されている¹²³⁾。これは、高血圧に関わる様々な生活習慣^{5,124)}に加えて、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)、腎障害、肥満症などの合併によると考えられている^{21,123,128)}。PAのOSA合併率は67.6%と報告されている²¹⁾。手術療法が薬物治療と比べて、内服薬の減少を越える予後改善効果があるかは明らかでなかったが^{5,6,25,129)}、末期腎不全の新規発症率や生命予後改善を含めて、薬物治療より有効であることが海外の後ろ向きコホート研究で示された^{74,130-132)}。手術療法の第一選択は腹腔鏡手術であり、術前はMR拮抗薬を含む降圧薬で高血圧や低カリウム血症を治療しておく^{5,6,25)}。

両側性 PA、片側性 PA でも手術を希望しない、あるいは併発症のため手術できない場合は、MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う^{1,3,8)}。高血圧や低カリウム血症の管理とレニン抑制解除(PRA ≥ 1 ng/mL/h)を目安にすれば、心腎血管リスクを本態性高血圧と同等まで改善できることが海外で報告されている¹³²⁻¹³⁴⁾。ただし、これらは後ろ向きコホート研究で、MR拮抗薬以外の併用薬が多く用いられている(他の利尿薬を含めて平均2.6~2.9種類)。さらに、一部のMR拮抗薬はわが国の承認量を越えているため、MR拮抗薬の最適な投与方法は引き続き検討が必要である。

PAの治療後は、手術療法、薬物療法にかかわらず初期に腎機能が低下しやすいため^{5,6,25,123,131)}、腎機能障害や心肥大などの高血圧性臓器障害の経時的評価が必要である(CQ24参照)。わが国の多施設の検討では、手術療法では初期推算糸球体ろ過量(eGFR)低下の程度は長期的な腎機能予後に影響しないが、薬物療法では初期eGFR低下が少ないと長期的には腎機能がむしろ低下しやすいと報告され

ている¹³³⁾。さらに、薬物療法による予後改善作用はMR拮抗薬の投与量に依存することが海外から報告されている^{74,132)}。従って、薬物療法では、初期eGFR低下をもたらすとともに、長期的なPRA抑制解除のため、十分量のMR拮抗薬を注意深く用いて上記の目安を達成することが現時点で最も適切と考えられる。

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)

Q エビデンス

手術対象である片側性PAにおいては、治療抵抗性高血圧、低カリウム血症の頻度が高い²²⁾。PAに限定したエビデンスはないもののJSH2019では全身麻酔下の待機手術前目標値を160/100 mmHg未満とし、180/110 mmHg以上においては血圧管理を優先することを推奨している⁵⁾。またJCS2014では周術期の低カリウム血症を心房細動のリスクとしている¹³⁴⁾。日本人片側性PAにおいても心血管合併症の頻度が高いことから³⁾、術前の合併症評価と高血圧症、低カリウム血症への対応は必須である。

全身麻酔手術では術中・術後の低血圧・体液量減少・腎機能低下のリスクを伴う⁵⁾が、片側性PAの高血圧は治療抵抗性で、低カリウム血症の管理にしばしば難渋する。MR拮抗薬は最も有効性が期待できる薬剤で、術前薬物治療の第一選択である²⁵⁾。

MR拮抗薬開始時は血清カリウム濃度や腎機能をモニタリングしながら少量より開始し、カリウム製剤減量・休薬、他の降圧薬減量、摂取カリウム制限を考慮する。国内で使用可能なMR拮抗薬3剤の添付文書の概要を表8に示す。スピロラク톤はMR選択性が低く女性化乳房がしばしば治療の障害となるが、カリウム製剤との併用が可能(併用注意)である。エプレレノンとエサキセレノンはMR選択性が高いが、カリウム製剤併用が禁忌である。しかし、PAの低カリウム血症をエプレレノンやエサキセレノンのみで管理するのは困難な場合も少なくなく、やむを得ずカリウム製剤を併用する場合には、治療上の必要性がリスクを上回ることに患者に十分なインフォームド・コンセントのもとで行う。血圧管理不十分の場合は、術中・術後の体液量減少・腎機能低下に影響しにくいカルシウム拮抗薬等を優先的に検討する⁵⁾。

MR拮抗薬の開始や手術によりアルドステロン過剰が改善されると、治療効果とともに高カリウム血症^{135,136)}、GFR低下¹⁹⁾を高頻度に認めるため、モニタリングが必須である。特に治療前に高齢(53以上～65歳以上)^{19,123,135,136)}、eGFR低値(<58.2～<70)^{19,135,136)}、健常側アルドステロン分泌抑制¹²⁴⁾、低

カリウム血症¹⁹⁾が該当する場合は、MR 拮抗薬開始後や術後早期に摂取カリウム制限、塩分摂取、降圧薬(MR 拮抗薬含む)の減量・休薬等を含めて対応する必要がある。

コルチゾール同時産生(CQ8 参照)は、PA 全体では3.9~77.6%⁶⁵⁾、片側性PAでは23.4%²⁰⁾に認められる。また副腎偶発腫は副腎性サブクリニカルCushing症候群⁷²⁾のみならず、非機能性と診断される例でも耐糖能異常や蛋白尿のリスクとする報告があり⁷⁰⁾、周術期リスクとなりうる。一方で1 mg DEX抑制試験を含む複数方法で術前に評価した報告では、20%が術後副腎不全を発症している⁶⁵⁾。それ故、コルチゾール同時産生PAの手術時には、過剰の程度に応じて術中、術後にグルココルチコイド補充を開始する。投与量は、腫瘍摘出時にヒドロコルチゾン100~200 mgを静注後、同量を24時間かけて点滴静注し、翌日からは症状をみながら減量を行う。15~20 mg/日の維持量へ漸減後は、身体症状や血中ACTHを参考に副腎皮質機能回復が期待できる10 mg/日への減量を試み、10 mg/日以下において健側副腎の機能を評価して休薬する¹³⁷⁾。

表 8 日本国内で使用可能なMR 拮抗薬

薬剤名	スピロラクトン	エプレレノン	エサキセレノン
剤型	25 mg 錠 50 mg 錠 10%細粒	・25 mg 錠 ・50 mg 錠 ・100 mg 錠	・1.25 mg 錠 ・2.5 mg 錠 ・5 mg 錠
適応疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・高血圧症(本態性、腎性等) ・心性浮腫(うっ血性心不全) ・腎性浮腫 ・肝性浮腫 ・特発性浮腫 ・悪性腫瘍に伴う浮腫及び腹水 ・栄養失調性浮腫 ・原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・高血圧症 ・慢性心不全 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者)	<ul style="list-style-type: none"> ・高血圧症
投与方法	50~100 mg/日を分割投与(年齢、症状に応じて適宜増減) 【「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」以外は他剤と併用することが多い。】	(高血圧症) 50 mg 1日1回(最大100 mg) (慢性心不全) 25 mg 1日1回(最大50 mg) 【中等度の腎障害では25 mg 隔日より開始、25 mg 1日1回まで】	2.5 mg 1日1回(最大5 mg) 【中等度の腎障害、アルブミン尿又は蛋白尿を有する糖尿病患者は1.25 mg より開始】
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・無尿又は急性腎不全 ・高カリウム血症 ・アジソン病 ・タクロリムス、エプレレノン、ミトタン投与中 ・過敏症 	(効能共通) <ul style="list-style-type: none"> ・過敏症 ・高カリウム血症 ・重度の腎障害 ・重度の肝障害 ・カリウム保持性利尿薬併用 ・イトラコナゾール、リトナビル、ネルフェナビル投与中 (高血圧症の場合) <ul style="list-style-type: none"> ・微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病 ・中等度以上の腎障害 ・カリウム製剤併用 	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症 ・高カリウム血症 ・重度の腎障害 ・カリウム保持性利尿薬併用 ・アルドステロン拮抗薬併用 ・カリウム製剤併用

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**）

Q エビデンス

日本で使用可能な MR 拮抗薬のスピロラクソン，エプレレノン，エサキセレノンの中で，スピロラクソンとエプレレノンの降圧効果は PA を対象とした臨床試験で比較されている¹³⁸⁾。病型分類されていない PA 患者（n = 141）を対象に 16 週間のスピロラクソン（75～225 mg/日）とエプレレノン（100～300 mg/日）の降圧効果を比較した RCT では，スピロラクソンの方が拡張期血圧の低下が大きかった¹³⁹⁾。また，新規 PA 患者に対する副腎摘出術と MR 拮抗薬（スピロラクソンかエプレレノン）治療の腎機能への影響を比較した前向き観察研究では，スピロラクソンとエプレレノン投与群で血圧値や腎機能に差を認めなかったが，エプレレノン群では血清カリウム濃度が低く，内服降圧薬数が多かった¹⁴⁰⁾。一方，日本の PA 患者を対象にスピロラクソン（12.5～100 mg/日，n = 27）とエプレレノン（25～100 mg/日，n = 27）の臨床効果を 12 か月間検討した非盲検ランダム化比較試験では両薬剤の血圧，血清カリウム濃度，腎機能に及ぼす影響に差を認めなかった¹⁴¹⁾。PA の長期予後や臓器障害に対する作用が MR 拮抗薬間で異なることを示すエビデンスはない。スピロラクソンの降圧作用がエプレレノンより強いことを示唆する報告¹³⁹⁾はあるが，少なくとも日本の承認用量において降圧効果に差があることを示す明確なエビデンスはない。エサキセレノンと他の MR 拮抗薬を比較した臨床試験は報告されていない。

副作用に関しては，スピロラクソンはエプレレノンやエサキセレノンに比べて MR への選択性が低いことから，性ホルモン関連副作用が出やすいと考えられる。男性の女性化乳房や女性の乳房痛がスピロラクソンで明らかに多いことが報告されている²⁾。JPAS における両側性 PA に対する MR 拮抗薬治療の検討では，スピロラクソンの処方率は男性より女性で高いことが示されている¹⁴²⁾。同報告では女性が MR 拮抗薬開始後の腎機能低下のリスクであるとしているが，その傾向はスピロラクソン投与群がエプレレノン投与群に比しより顕著であり，女性ではスピロラクソン投与が腎機能低下の危険因子であった¹⁴²⁾。また，添付文書上の禁忌が MR 拮抗薬間で異なることも考慮する必要がある，カリウム製剤との併用はスピロラクソン以外では禁忌である⁵⁾。

以上より，PA 治療として MR 拮抗薬を選択する上では，個々の症例において予測される降圧効果，高血圧性臓器障害の改善効果，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ことが必要である。

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)

エビデンス

血圧管理が良好な PA であっても、その治療においては以下の3点に留意する必要がある。すなわち、アルドステロン過剰状態自体に組織傷害性があること、診察室血圧が良好でも仮面高血圧の可能性があること、正常高値や高値血圧であっても将来の高血圧発症リスクや心血管イベントリスクが上昇し得ること、である。

PA におけるアルドステロン過剰が各種臓器の傷害をきたすことが明らかになっている。わが国の PA に関する大規模多施設共同研究 JPAS/JRAS study において、PAC は心血管イベント³⁾、腎機能障害や蛋白尿の出現¹³⁾の血圧とは独立した危険因子であることが示された。また、PA を PAC 高値群と相対的低値群に分けた場合、前者では脳・心血管障害有病率が高いことが報告¹⁴³⁾されている。さらに、PA 患者、二次性アルドステロン症患者、健常者を比較した場合、アルドステロン過剰状態にある前者2群は健常者と比較して有意に心筋肥大が強かった¹⁴⁴⁾。

また、診察室血圧が良好であっても、家庭血圧や夜間血圧が良好であるとは限らない。一方、PA 患者に対する特異的治療は24時間自動血圧測定においても血圧を有意に改善することが報告されている¹⁴⁵⁾。

正常血圧、正常高値血圧、高値血圧の患者においても、PA の診断基準を満たす症例が少なからず認められることが報告されている¹⁴⁶⁾。これらの患者群は通常の血圧診療では降圧薬の適応とならない可能性があるが、有意に尿中カリウム排泄の増加や血清カリウム濃度の低下を認め、MR 活性が強いことが報告されている¹⁴⁷⁾。特にレニンの抑制 ($PRA < 0.5 \text{ ng/mL/h}$) を認める場合には、その後の高血圧発症リスクが有意に高いことが報告されている¹⁴⁸⁾。

以上から、血圧や電解質のコントロールが良好な症例や正常血圧の症例でも、PA の診断でアルドステロン過剰状態が証明された場合には、MR 拮抗薬による特異的治療が推奨される。しかし、血圧管理良好で血清カリウム正常濃度の PA 患者を対象として、特異的治療と非特異的治療を比較した無作為化多施設大規模研究はなく、エビデンスは十分ではない。また、正常血圧 PA 患者における治療間の予後比較のエビデンスもない。治療に際しては過降圧などの副作用のリスクに十分留意し、個々に特異的治療の適応を判断する必要がある。

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** Point1 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**)

エビデンス

妊娠中あるいは妊娠希望の PA 患者に対する治療薬のエビデンスは限られている。高血圧治療ガイドライン (JSH2019) や日本妊娠高血圧学会のガイドラインにおいて, 妊娠時高血圧に使用が推奨される降圧薬として, 中枢作動薬の α メチルドパ, 血管拡張薬のヒドララジン, $\alpha\beta$ 遮断薬のラベタロール, 妊娠 20 週以降ではカルシウム拮抗薬のニフェジピンが挙げられている^{5,149}。これらの薬剤に関しては, PA に伴う高血圧に対しても安全に使用可能であると考えられる。尚, 「産婦人科診療ガイドライン産科編 2017」ではカルシウム拮抗薬 (ニフェジピン, ニカルジピン, アムロジピン) は妊娠初期に妊娠と知らずに服用・処方された場合でも臨床的に有意な胎児への影響はないと判断される医薬品に含まれている¹⁵⁰。また, 他に選択する薬剤が無くニフェジピンを妊娠 20 週未満で使用する場合は, 十分なインフォームドコンセントの上で使用することが JSH2019 で推奨されている⁵。

妊娠合併 PA における MR 拮抗薬使用は症例報告で散見され, 薬剤と明らかな因果関係のある有害事象は報告されていない¹⁵¹⁻¹⁵³。しかし, 重症高血圧や重篤な低カリウム血症を伴う妊娠合併 PA 患者における MR 拮抗薬の安全性, 3 種類の MR 拮抗薬間の有効性, 有害事象の違いは, いずれも明らかではない。スピロラク톤はエプレレノン, エサキセレノンに比べ, 抗アンドロゲン作用が強く, 動物実験ではオス胎仔における性腺の発達障害が報告されている^{151,152}。

血圧や低カリウム血症のコントロールが困難な PA で, MRI で片側性の腺腫を認める場合, 第 2 三半期 (14 週 0 日~27 週 6 日) 初期の段階までに腹腔鏡下副腎摘出術を施行し出産に至った症例報告が散見される^{152,153}。

以上より, 妊娠合併 PA 患者では, 前述の 4 種の降圧薬の組み合わせで血圧をコントロールし, 低カリウム血症にはカリウム製剤の併用による補正を行うことが推奨される。高血圧や低カリウム血症のコントロールが困難な例では, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合, 十分なインフォームドコンセントに基づき, 副腎摘出術 (妊娠 20 週程度まで) や MR 拮抗薬の投与を考慮する。しかし, 特に妊娠初期でのスピロラク톤の使用は避けることが望ましい。

Q22

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)

Q エビデンス

スクリーニング陽性の割合は報告により大きく差¹⁵⁴⁻¹⁵⁶があるが、機能確認検査陽性となるPA患者と陰性となる非PA高血圧患者が含まれる。PA患者ではMR拮抗薬が薬物治療の第一選択薬(CQ17参照)であり、PRA抑制を十分に解除できる用量のMR拮抗薬を用いた場合に本態性高血圧と同程度の心血管予後が期待できることが報告されている¹³²。それ故、特に、ARRおよびPACが高値で機能確認検査の省略が可能⁶²とされる典型的な症例(CQ7参照)では、PAの可能性が高くMR拮抗薬の使用が推奨される。

血圧や電解質のコントロールが良好なPA患者において、MR拮抗薬投与が長期的な予後改善効果を示すRCTによるエビデンスはない。しかし、種々のエビデンスを総合すると、PA患者では、アルドステロン過剰の程度に拘わらず、MR拮抗薬の投与が推奨される(CQ20参照)。スクリーニング陽性を示した非PA高血圧患者においてMR拮抗薬が有用であるとの明確なエビデンスはなく、また、非PA高血圧患者への投与に際して、高カリウム血症や低ナトリウム血症の出現に注意する必要がある。

精査を希望しないスクリーニング陽性PA疑い例にはPA、非PA患者が混在するが、MR拮抗薬が有益であるPA患者が含まれることから、個々の患者の病態(アルドステロン過剰状態など)に応じて、MR拮抗薬を含む降圧薬治療を考慮する^{5,25}。

機能確認検査が陰性の場合、原則としてPAが除外されたものと考え、本態性高血圧として適切な降圧治療を行う⁶。しかし、機能確認検査の感度はいずれも85%~95%^{56,157,158}で偽陰性を生じる可能性があり、PAを完全には否定できないこと、ARR高値例には睡眠時無呼吸症候群(SAS)、Cushing症候群、偽アルドステロン症などの他の二次性高血圧も含まれることを考慮し、降圧治療開始後も注意深い経過観察と経時的な再評価が必要である。

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)。低カリウム血症は正、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)

Q エビデンス

片側性 PA において手術治療と MR 拮抗薬による薬物治療の効果を直接比較した研究は少なく、以下のような観察研究がある。わが国の多施設共同コホート研究⁷³⁾では、過剰なアルドステロン作用を阻害する特異的治療開始後 6 か月における血圧と低カリウム血症の改善、降圧薬の 1 日仮想平均維持量 (Defined daily dose : DDD) は手術療法群 (276 例) が MR 拮抗薬投与群 (63 例) よりも優れており、この差は治療開始時の臨床的背景を一致させても認められた。しかし、片側性 PA の手術治療の血圧や腎機能への影響は年齢により異なり、非高齢者に認められた手術療法の MR 拮抗薬に対する優越性は高齢者では認められなかった¹⁵⁹⁾。より長期の予後を検討したイタリア (手術療法 21 例, MR 拮抗薬 30 例, 追跡期間平均 21 か月) とシンガポール (手術療法 86 例, MR 拮抗薬 68 例, 追跡期間平均 5.7 年) の研究でも、MR 拮抗薬治療後の低カリウム血症改善効果には差を認めなかったが、血圧の改善と DDD は手術群の優越性が示された^{160,161)}。台湾の医療保険データベースを用いた検討¹⁶²⁾ (追跡期間 : 平均 5.8 年) では、冠動脈疾患と脳血管疾患の有病率を一致させた後の心血管イベント発生率、全死亡は手術群が MR 拮抗薬治療群 (両群とも 822 例) よりも良好であった。腎予後¹³¹⁾や心機能改善に関しては手術治療が優位あるいは両治療間で差がないとの相反した結果が示されている。QOL の改善、耐糖能異常の発症・進展防止の観点¹⁶³⁾からは手術治療が推奨されるとの報告もある。

このように、エンドポイントや報告により結果の差はあるが、手術治療は MR 拮抗薬と同等以上のアウトカムが得られたこと、94% で生化学的治癒が期待できること¹²⁴⁾、薬物療法は生涯にわたる継続が必要であること、などから、片側性 PA では副腎摘出術が第一選択である。但し、年齢は手術療法の有益性に影響を及ぼす可能性があり、高齢者では手術治療の適応を慎重に決定する必要がある。

手術希望や手術適応がない場合に MR 拮抗薬を主とする薬物療法が推奨される¹⁶⁴⁾。MR 拮抗薬の投与量は血圧や血清カリウム濃度を指標に用量調節を行うが、近年、レニン分泌抑制解除の有無がその後の心血管イベント発症に影響するとの成績が示された^{130,132)}。MR 拮抗薬開始後 1 か月における PRA が 1 ng/mL/h 以上の例は 1 ng/mL/h 未満の例と比べて、その後の心血管疾患や心房細動の発症が有意に低値であった。従って、MR 拮抗薬は十分量の投与により心血管疾患リスクの軽減が期待できる。

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癒が期待できるが、治癒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**)

Q エビデンス

片側性 PA に対する副腎手術後の高血圧の治癒は、「臨床的治癒」として扱われ、「生化学的治癒」(アルドステロン過剰が治癒したか) とは異なる治療効果指標として定義されている¹²⁴⁾。高血圧治癒

率は、海外の研究を対象としたメタ解析(4000例)の結果¹⁶⁵⁾では50.6%、わが国のコホート研究(JPAS)(574例)では32.6%であった¹⁶⁶⁾。高血圧治癒を予測する因子として、JPASの検討では、術前降圧薬数が少ない、高血圧罹患期間が短い、性別が女性、BMIが低い、などの寄与が大であった³⁾。また、わが国の単施設での検討(142例)では、年齢が若い、腎機能が良い(GFRが高い)などの寄与が大であることも報告されている¹⁶⁷⁾。

片側性PA術後のGFRの推移について、わが国単施設の検討(130例)では、術後6か月で平均19.7%のGFRの低下がみられ、それを予測する因子として、PAC高値、血清カリウム濃度低値、術前GFRが高値、などの寄与が大であった¹⁶⁸⁾。わが国の別施設の検討(102例)では、血清カリウム濃度低値とアルブミン尿が術後初期のGFR低下の独立した予測因子であることが示された⁸⁾。JPASの検討(202例)では、初期のGFR低下が、長期的には腎機能の低下を抑制する指標であることも示されている¹⁹⁾。

片側性PA術後の高カリウム血症の出現については、多施設(142例)での検討では、9.9%に高カリウム血症を認め、高齢者、腎機能低下症例にその傾向が多くみられた¹³⁵⁾。米国単施設の検討(192例)では、AVS時の健側アルドステロン分泌の抑制が術後の高カリウム血症出現の独立した予測因子であることが示された¹⁶⁹⁾。韓国多施設での検討(124例)では、一過性の高カリウム血症が3.3%、持続性の高カリウム血症が7.3%に認められた¹³⁶⁾。この報告では、高カリウム血症出現の有無と術前PAC、PRA、MR拮抗薬使用の有無とは有意な関連を認めなかったが、持続性高カリウム血症の出現例では、高齢、長い罹病期間、大きい腫瘍径、術前GFR低値の傾向がみられた。

7 | Perspective

1) 原発性アルドステロン症(PA)の病因

PAの病因に関わる各種遺伝子変異が解明されてきている。家族性PA(Familial hyperaldosteronism: FH)には1~4型がありPAの1~5%を占める。FH1はCYP11B1とCYP11B2のキメラ遺伝子、FH2はクロライドチャネル遺伝子であるCLCN2遺伝子の胚細胞変異、FH3はカリウムチャネル遺伝子KCNJ5遺伝子の胚細胞変異、FH4はカルシウムチャネル遺伝子であるCACNA1H遺伝子の胚細胞変異、が各々の原因であることが明らかになっている。孤発性のアルドステロン産生副腎腺腫(APA)においても各種体細胞遺伝子変異が同定されている。特にKCNJ5遺伝子の不活性化変異¹⁷⁰⁾はAPAの約30~60%で認められ、特徴的なDNAメチル化状態¹⁷¹⁾やマイクロRNAの発現様式¹⁷²⁾に関連するとともに、術後の高血圧寛解に関連¹⁷³⁾することが明らかにされている。それ故、今後、これらと関連する末梢血中分子診断マーカーを確立し、PAの病型診断、予後予知に基づく手術適応の選択への応用が期待される。さらに、個々の体細胞変異に応じた、特異的治療法の開発も期待される。

2) アルドステロン測定法の課題

Berson, YalowによるインスリンのRIA法の発表以来、60年間に亘り、多くのホルモンの測定法が開発され、改良が行われてきた。PACもこれまで何度も測定法と基準値の変更があり、それに伴う診療の継続性における断層を経験、乗り越えてきた事実がある。近年、PACはRIA(スパック-Sアルドステロンキット)測定が主流となっていたが、2021年4月以降、発売が中止され、複数のCLEIAによる測定に変更となった。アルドステロン分析用ヒト血清とのトレーサビリティ、LC-MS/MSとの良好な相関、国際標準との整合性などの観点からも真値に近似するCLEIA法によるLC-MS/MS相当値を臨床的判断に用いることが推奨される。しかし、LC-MS/MS相当値は従来のRIAよりも明ら

かに低値^{32,43,174)}となるため、スクリーニングや機能確認検査の判定カットオフ値は、従来の基準の根拠と測定法を検証すると共に、新規測定法によるエビデンスを集積し見直していく必要がある。従来は典型的な PA (APA) の診断が主眼であったため、測定法と基準値の変更の臨床的インパクトは比較的小さかったが、近年、診断数が飛躍的に増加している軽症例は、従来法と新規測定法とで乖離した結果を示すことが予想され、今回の改訂で設定した「境界域」の臨床的意義に関して、今後さらに解析が必要である。

3) スクリーニングの課題

アルドステロンとレニン¹⁷⁵⁾は生理的には同じ方向に増減するが、PA ではアルドステロンが増加、レニンが低下する。そのため、両者の比である ARR の増加が特徴的で、長年、スクリーニングに活用されてきた。しかし、分母となるレニンの低値域での正確な定量が困難で、分母が ARR に大きく影響するため偽陽性が生じやすいことが課題である。このため、スクリーニングでは ARR に加えて PAC の下限カットオフが設定されてきたが、PAC を重複して判定に使用することとなり、スクリーニング指標を複雑にしている。近年、アルドステロンとレニン測定法が進歩し、測定感度が格段に向上してきたことから、今後、PAC とレニンの各々に適切なカットオフを設定し、スクリーニング法を改定していく必要がある。

4) 機能確認検査の課題

アルドステロンの自律性過剰産生の確認は、PA の診断に不可欠である。しかし、現在、機能確認検査として複数の検査が推奨されており、各々の陽性判定基準も統一されていない。これらは検査数の増加と得られる診断の不均一性の原因になっている。今後、検査の実施が容易かつ合併症が少ない、単一の機能確認検査の確立が必要である。また、機能確認検査のカットオフの設定には対照群として非 PA 高血圧患者群が必要である。非 PA は機能確認検査陰性から診断することになり、循環論理となる。典型的な APA と異なり、両側性、軽症のアルドステロン過剰を示す例のどこまでを PA と診断すべきか、長期予後の観点から再度検証が必要といえる。その意味で、機能確認検査の陽性判定基準は、手術治療の適応となる片側性 APA の確実な診断に主眼を置いてカットオフの設定を見直す必要がある。

5) 局在診断の課題

(1) 非侵襲的病型診断

AVS に替わる非侵襲的病型診断として、LC-MS/MS による末梢血のステロイドプロファイリングが注目されている。特に、18-oxocortisol と 18-hydroxycortisol は、アジア人で高頻度とされる、KCNJ5 遺伝子変異による APA に特徴的とされ、PA の病型診断への応用が期待される^{175,176)}。一方、近年、わが国で診断される PA の多くが正常カリウム血症で、PAC 上昇の程度も軽度で CT 上の結節を認めない軽症例であり、そのほとんどが AVS により両側性と診断されている^{11,81)}。今後、各種臨床所見のスコアリングによる病型予知能を向上、検証し、AVS の適応例をより厳密に選択する努力も必要である。

(2) 非侵襲的画像診断

AVS には技術の習熟、侵襲性、検査費用、実施可能な施設の限定、など普及性、標準化の観点から多くの課題があるため、非侵襲的な機能的画像診断の開発が必要である。PA の病型診断として CYP11B を分子標的とする 11C-Metomidate/PET¹⁷⁷⁾ の有用性が報告されたが、コルチゾール産生に関

わる CYP11B1 とも結合するため、デキサメタゾンの前処置が必要で、半減期の短い¹¹C を用いるため臨床的実用化に課題がある。近年、炎症性サイトカインであるケモカインの受容体 4 型 (chemokine receptor 4, CXCR4) がアルドステロン産生組織、特にアルドステロン産生腺腫で発現増加し、CYP11B2 発現と良好な相関を示すことが明らかにされた。CXCR4 を分子標的とする ⁶⁸Ga-pentixafor PET/CT が PA の病型・局在診断に有用であると報告された¹⁷⁸⁾。その他、CYP11B2 に特異的な化合物も開発¹⁷⁹⁾されている。感度、特異性、および費用対効果の点で AVS の代替えとなる、より優れた非侵襲的画像診断の開発が期待される。

(3) AVS の課題

PA の局在診断法としての AVS は 45 年以上の歴史を持つ。副腎 CT や副腎シンチグラフィの出現により、病型診断法の首位の座を譲った時期があるが、感度、特異度の点、即ち、CT で明確な副腎腫瘍を認めない微小腺腫の診断や非機能性腺腫の除外診断の点で、その診断的意義が再評価され、これまで 10 年以上にわたり、病型診断のゴールドスタンダードとして位置付けられて来た。経年的に実施症例が増加し、成功率向上のための種々のアプローチが行われた結果、技術的課題も改善され、安全性、有効性の点から、標準的診断法として確立されてきている。今後、局在診断法としての AVS の診断的意義をさらに高めるには何が必要か。第一は実施・判定法の標準化で、術後アウトカムに基づく解析から、ACTH 負荷の是非、至適な局在判定基準の確立が必要である。第二は所要時間、被曝量、合併症の実態調査から、患者負担、侵襲の更なる低減を図る必要がある。局在診断の精緻化を目的として、複数の副腎分葉内静脈支脈から採血を行う分画別副腎静脈採血 (Segmental-adrenal venous sampling : S-AVS) の有効性が報告¹⁸⁰⁾されているが、診断能、精度、安全性、検査時間、普及性、費用対効果、術後の長期予後などの観点から更なるエビデンスの集積が期待される。

6) 免疫組織染色による病理学的診断

アルドステロン合成に関わる酵素 CYP11B2 に対する抗体が開発され、免疫染色によるアルドステロン産生部位の病理学的同定が可能になった。その結果、片側性 PA には腺腫あるいはびまん性過形成とは異なる複数の病変の存在が明らかにされ、病理組織学的診断の国際的なコンセンサスも報告 (Aldosterone-producing adenoma, Aldosterone-producing nodule, Aldosterone-producing micronodule, Multiple aldosterone-producing nodules or micronodule, Aldosterone-producing diffuse hyperplasia に分類)¹⁸¹⁾されている。CYP11B2 免疫染色が PA の病理組織学的診断の質向上に有力な手段になることが期待されるが、診断が術後の治療方針や予後予測に有用かの長期の前向き研究が必要である。

7) 治療面での課題

(1) スクリーニング陽性、機能確認検査陰性例における降圧治療

スクリーニング陽性であっても機能確認検査が陰性なら、非 PA 高血圧として適切な降圧治療を行うのは当然である。この際、降圧薬として MR 拮抗薬を第一選択とするか否かは、機能確認検査で陰性となる極軽度のアルドステロン過剰所見が、どの程度、病態生理学的に意義があるか否かによる。これには MR 関連高血圧という概念¹⁸²⁾が提唱されているが、独立した病態としてのエビデンスは十分でない。PA で積極的なスクリーニング対象とされる低カリウム血症合併、治療抵抗性高血圧の例では MR 拮抗薬の有効性が期待されるが、正常カリウム血症、通常降圧薬で血圧コントロールが良好な例での MR 拮抗薬の推奨には、臓器障害進展の抑制、予後の改善などをエンドポイントとする、他の降圧薬との比較試験が必要である。

(2) MR拮抗薬とカリウム製剤の併用禁忌に関して

アルドステロン過剰に伴う低カリウム血症が高度な場合、MR拮抗薬単独では低カリウム血症の是正が困難で、カリウム製剤の併用が必要となる。しかし、わが国ではエプレレノン、エサキセレノンはカリウム製剤との併用禁忌である。通常はスピロラクトンを使用するが、男性では性ホルモン関連の副作用が出やすく、治療継続が困難なことがある一方、女性では腎機能低下の危険因子であるとの報告もある¹⁴²⁾。それ故、重症の低カリウム血症合併時の治療オプションとして、スピロラクトン以外のMR拮抗薬とカリウム製剤との併用禁忌の緩和ないし解除の臨床的ニーズがあると考えられる。本ガイドライン作成委員対象のアンケート調査でも、約80%が「他のMR拮抗薬とカリウム製剤を併用せざる得ない例」を経験しており、約90%が併用可能な条件を見直すべき、との回答であった。今後、安全性と有効性に関するエビデンスを蓄積し、適切な取り組みを進めることが期待される。

(3) 新規インターベンション

APAの手術治療は通常、病変側の腹腔鏡下副腎全摘が原則であるが、近年、侵襲性の軽減を目的とする様々な治療法が報告されている。低侵襲手術による副腎部分切除¹⁸³⁾、ロボット支援副腎部分切除¹⁸⁴⁾、副腎腫瘍のラジオ波焼灼術¹⁸⁵⁾、さらに副腎動脈アブレーション¹⁸⁶⁾などが報告されている。手術を希望しない、あるいは手術適応はあるが全身麻酔下での手術が困難な場合、さらには、手術治療の代替治療法として期待される。一方、腹腔鏡下副腎摘出術は極めて一般的となっており、技術、安全性、有効性が確立されていることから、これらの新規治療法の普及には、単に‘手術ではない’ことのみならず、その侵襲性の軽減、安全性、有効性に関する客観的かつ長期的な検証が必要である。

おわりに

高血圧の診療においてPAの適切な診断と治療は極めて重要な臨床的課題である。診療の基本となるのが診療ガイドラインである。診療における主要なクリニカル・クエスチョンに対して、peer review journalに発表された論文のエビデンスを基本とし、保険医療制度、費用対効果、エキスパートオピニオンを考慮して、現時点で最も標準的な回答をまとめたものが本診療ガイドラインである。既存のガイドラインとの整合性や、関連学会の意見も反映させた。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、わが国独自のエビデンスも反映して、可能な限り客観的なコンセンサスプロセスと記述に努めた。本診療ガイドラインにより、PA診療の質の向上、さらに、わが国の国民健康の増進と費用対効果の向上により、わが国の医療環境の向上にも貢献できればと考えている。しかしながら、Perspectivesに記載した様々な課題が残されている。今後、さらにわが国のエビデンスを創出し、個々の患者およびわが国の医療全体に貢献すべく、次回の改訂に繋げていくのがこの分野のエキスパートとしての責務と考えている。診療ガイドライン作成は多大なエフォートとコストがかかる大作業である。さらに2020年以降、COVID-19流行の影響で作成プロセスにさらに大きな負担があったのも事実である。その中で、献身的に協力頂いたすべての作成委員、関連学会の査読委員、顧問の先生方、すべての事務作業を担当頂いた梅垣恵子様(国立病院機構京都医療センター)に改めて心より感謝申し上げる。

8 | 利益相反の開示

日本内分泌学会「医学系研究の利益相反(COI)に関する共通指針の細則」第2条に則り、本ガイドラインの内容に関し、作成委員が開示すべきCOI関係にある企業・組織や団体は次の通り。該当する場合、具体的な企業名(団体名)を記載(番号と企業名の対応表は下記)し、該当しない場合は‘な

し」と記載した。さらに、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに準拠して、委員長、副委員長は全額区分①②③を明記した。

委員氏名	項目 1 項目 2	項目 3	項目 4	項目 5	項目 6	項目 7	項目 8	項目 9 項目 10 項目 11
成瀬光栄 (委員長)	なし	なし	① 19	なし	① 30, 39, 42	なし	なし	なし
方波見卓行 (副委員長)		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
柴田洋孝 (副委員長)		なし	① 19, 22, 36, 41 ③ 19	なし	なし	① 6, 8, 19, 21, 24, 26, 27, 29, 34	なし	
曾根正勝 (副委員長)		なし	① 2, 19	なし	なし	① 3, 8, 21, 29	① 6, 8, 23	
高橋克敏 (副委員長)		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
田辺晶代 (副委員長)		なし	なし	なし	① 8	なし	なし	
伊澤正一郎		なし	なし	なし	なし	3, 7, 8, 10, 12, 17, 18, 19, 22, 23, 26, 28, 31, 32, 33, 35, 38	なし	
一城貴政		なし	なし	なし	19	なし	なし	
大月道夫		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
大村昌夫		なし	19	なし	1	なし	なし	
小川佳宏		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
沖 隆		なし	32	なし	なし	なし	なし	
栗原 勲		なし	19	なし	なし	なし	なし	
小林洋輝		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
坂本竜一		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
佐藤文俊		なし	8, 19	なし	なし	19, 21, 22	6, 8, 12, 20, 29, 48	
武田仁勇		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
田中知明		なし	なし	なし	44	8, 19, 34	13	
田村功一		なし	2, 12, 19, 21, 22, 29, 32, 41	なし	2, 8, 9, 25, 45, 47	1, 6, 7, 11, 19, 22, 26, 27, 34, 36, 41, 47	なし	
立木美香		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
橋本重厚	なし	なし	なし	なし	なし	なし		
長谷川奉延	なし	なし	なし	なし	5, 15, 16, 33	なし		
山本浩一	なし	19	なし	なし	1, 4, 9, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 29, 32, 34, 36	なし		
吉本貴宣	なし	なし	なし	なし	なし	なし		
米田 隆	なし	なし	なし	なし	なし	なし		

委員氏名	項目 1 項目 2	項目 3	項目 4	項目 5	項目 6	項目 7	項目 8	項目 9 項目 10 項目 11
楽木宏実		37	6, 19, 22	なし	14, 26, 46	1, 6, 9, 19, 21, 22, 23, 26, 29, 32, 34, 41	なし	
和田典男		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
大野洋一		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
佐伯 絢		なし	なし	なし	なし	なし	なし	
土師達也		なし	なし	なし	なし	なし	なし	

項目 1：役員・顧問；項目 2：株保有・利益；項目 3：特許使用料；項目 4：講演料；項目 5：原稿料；項目 6：治験・受託研究・共同研究費；項目 7：奨学寄付金；項目 8：寄付講座所属；項目 9：企業からの研究員受け入れなど；項目 10：その他の報酬（贈答品など）；項目 11：配偶者などの申告事項

番号・社名(団体名)対応表

1	アステラス製薬(株)	25	(株)ツムラ
2	アストラゼネカ(株)	26	帝人ファーマ(株)
3	アボットメディカルジャパン 合同会社	27	日本イーライリリー (株)
4	EA ファーマ(株)	28	日本光電工業(株)
5	エーザイ(株)	29	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
6	MSD (株)	30	日本メジフィジックス(株)
7	大塚製薬(株)	31	日本ライフライン(株)
8	小野薬品工業(株)	32	ノバルティスファーマ(株)
9	協和キリン(株)	33	ノボノルディスクファーマ(株)
10	公益財団法人パブリック ヘルスリサーチセンター	34	バイエル薬品(株)
11	医療法人社団厚済会	35	バイオトロニックジャパン(株)
12	興和創薬(株)	36	ファイザー (株)
13	国保国吉病院組合	37	(株)ファンベップ
14	寿製薬(株)	38	フクダ電子(株)
15	サノフィ (株)	39	富士レビオ(株)
16	JCR ファーマ(株)	40	ボストン・サイエンティフィック ジャパン(株)
17	ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)	41	持田製薬(株)
18	セント・ジュード・メディカル(株)	42	ヤマサ醤油(株)
19	第一三共(株)	43	ライフスキヤン(株)
20	大正ファーマ(株)	44	大鵬薬品工業(株)
21	大日本住友製薬(株)	45	(株)カネカ
22	武田薬品工業(株)	46	アンジェス株式会社
23	田辺三菱製薬(株)	47	華為技術日本株式会社
24	中外製薬(株)	48	(株)富士薬品