二次性高血圧の最前線 ～原発性アルドステロン症を中心に～

小川 佳宏

吉本 貴宣

Key words 二次性高血圧，原発性アルドステロン症

1. 二次性高血圧の中での原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism : PA) の位置づけ

特定の原因により発症する高血圧症を二次性高血圧というが、遺伝素因と環境要因の複雑な相互作用により発症する代表的な多因子疾患であり、発症要因が特定できない本態性高血圧とは病態や治療方針が大きく異なる。二次性高血圧の原因としては、表1に示すような病態が挙げられる。従来、腎実質性高血圧は高血圧症の2～5%、腎血管性高血圧は約1%を占めるが、1980年代までは、内分泌性高血圧は高血圧症の中でも特殊な病態と考えられてきた。しかしながら、1990年代に入って血漿レニン活性 (plasma renin activity : PRA) と血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration : PAC) より算出されるPAC/PRA比 (aldosterone-renin ratio : ARR) を用いたスクリーニングの普及により、PAの診断率が大幅に向上し、PAは高血

圧症の約10%を占める頻度の高い内分泌性高血圧であること、本症の特徴であると考えられていた低カリウム血症を示すものがPA症例の約1/4程度であることが明らかとなった¹⁾。

PAは、副腎におけるアルドステロンの自律的過剰産生による高血圧に加え、典型例では低カリウム血症や代謝性アルカローシスを呈するが、主病型としてはアルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma : APA) と過形成 (idiopathic hyperaldosteronism : IHA) があり、それぞれ片側性および両側性のアルドステロン過剰産生を来す。また、本態性高血圧と比較して、PAでは心血管障害を高率に合併することが示されており、早期診断と適切な治療介入が極めて重要であると考えられている。以上の背景を踏まえて、PAの診療ガイドラインが2008年に米国内分泌学会 (Endocrine Society : ES)³⁾、日本高血圧学会 (Japanese Society of Hypertension : JSH)⁴⁾、2009年に日本内分泌学

東京医科歯科大学附属病院糖尿病・内分泌・代謝内科

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 3. Primary aldosteronism as a cause of secondary hypertension.

Yoshihiro Ogawa and Takanobu Yoshimoto : Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Faculty of Medicine, Japan.

表1 二次性高血圧の原因疾患

- 腎実質性（腎性）高血圧
- 腎血管性高血圧
- 内分泌性高血圧
 - ・原発性アルドステロン症（PA）
 - ・Cushing症候群
 - ・褐色細胞腫
 - ・その他（先端巨大症，原発性副甲状腺機能低下症，甲状腺機能低下症など）
- 脈管性（大動脈縮窄症，大動脈炎症候群）
- 薬剤性（甘草，エストロゲン製剤，グルココルチコイド，NSAIDsなど）

会（Japan Endocrine Society：JES）⁵⁾より発表され，内分泌あるいは高血圧の専門医のみならず，一般医家まで本疾患の臨床的重要性が認識されつつある．本稿では各学会のPA診療ガイドラインの日常臨床への応用の視点からPA診療を概説する．

2. PAのスクリーニング

ES，JSH，JESのいずれのガイドラインにおいても，PAを疑う高血圧症患者においては，PRA（または血漿活性レニン濃度（plasma renin concentration：PRC））とPACをセットで採血してARRを算出することを基本にしている．JSHとJESのガイドラインでは，文献上最も汎用されているARR>200をカットオフとしている^{4,5)}．

JSHではPAC>120 pg/mlとPACの絶対値をスクリーニング基準に加えている⁵⁾．これは本邦におけるPRAの測定精度が高いため（測定下限値0.1 ng/ml/1時間），ARR>200のみをスクリーニング基準とした場合，甘草などによる偽性アルドステロン症などの低レニン，低アルドステロンの病態を除外するためである．一方，PAC<120 pg/mlのPAが存在する点にも留意する必要がある．

JESでは早期診断と適切な治療介入のためにも，高血圧症患者の全例をPAのスクリーニングの対象とすることが望ましいとしているが⁵⁾，

表2 PA高頻度の高血圧患者群

- ・低カリウム血症（利尿剤誘発性も含む）合併高血圧
- ・若年者の高血圧
- ・II度以上（中等症・重症）の高血圧
- ・治療抵抗性高血圧
- ・副腎偶発腫を伴う高血圧
- ・40歳以下での脳血管障害合併例
- ・PAの家族歴がある高血圧

（日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2014より改変引用）

費用対効果に関するエビデンスは確立していない．一方，JSHやESではスクリーニングの対象者として，高頻度にPAを含む高血圧症患者群を規定しており（表2）^{3,4)}，これらの高血圧患者群でのスクリーニングが推奨されている．

原則として，降圧薬をCa拮抗薬あるいは α 遮断薬に変更した後に採血・検査することが推奨されているが，重症高血圧症例などの降圧薬の変更が困難な場合には，そのまま検査することも可能である．以上のように，PAのスクリーニングは，PAが高頻度の高血圧症患者群に対してPRAとPACを測定することが重要であり，結果の解釈が困難な場合は，機能確認検査の適応も含めて専門医に相談することが望ましい．

3. PAの機能確認検査

PAのスクリーニング陽性患者は確定診断のため，機能確認検査を施行する．本邦で施行されている各機能確認検査の概要を表3に示す．これらの機能確認検査の感度と特異度はいずれも約70～90%であり，ワンベストといえるものはない．したがって，1種類の検査が陰性でもPAを確実に否定できないため，適宜，追加検査の是非の判断が必要である．このため，JESのガイドラインでは，2つ以上の確認検査の2つ以上の検査陽性の確認を推奨している⁵⁾．ただし，複数検査の施行による診断能向上のエビデンス

表3 PA機能確認検査の概要

検査名	方法	判定基準	副作用
カプトプリル試験	カプトプリル50 mg（経口）投与前，投与後60（90）分後にPRA，PAC測定.	ARR>200	血圧低下
フロセミド立位試験*	フロセミド40 mg静注+2 h立位. 負荷前，負荷後2 h PRA測定	PRA<2.0	起立性低血圧，血清カリウム低下
生理食塩水負荷試験	生食2 lを4 hかけ点滴静注. 負荷4 h後PAC測定.	PAC>60 pg/ml	血圧上昇，血清カリウム低下，心機能・腎機能低下例では避ける.
経口食塩負荷試験	入院では食塩12 g/日経口を3日間の後あるいは外来での24 h蓄尿での尿アルドステロン排泄量，尿Na排泄量	尿アルドステロン排泄>8 μg/日（尿Na>170 mEq/日の条件下）	血圧上昇，血清カリウム低下

*日本のガイドラインでのみ採用

は現時点ではなく，費用対効果も確立されていない。以上より，PAスクリーニング陽性者については，患者の状態に応じて安全性，簡便性および有効性を考慮した機能確認検査の選択と結果判定，追加検査の是非の判断などが求められるため，専門医に紹介することが望ましい。

4. PAの局在診断と治療

機能確認検査陽性症例では，確定診断されたPAとして副腎CT検査を施行し，副腎病変を解剖学的に検出する。CT検査により検出される結節・腫瘍病変は非機能性腺腫の場合も多く，逆に検出不能な微小アルドステロン産生腺腫も存在するため，CT検査のみではPAの部位診断はできない（図）。しかしながら，CT検査により，副腎癌などの悪性腫瘍病変を除外しておくことは重要である。また，後述の副腎静脈サンプリング（adrenal venous sampling：AVS）を予定している患者に造影CT検査を施行し，副腎静脈の走行を事前に確認しておくことが，AVSの成功率を高めるうえでも重要である。通常，MRI検査はCT検査よりも解像度が低く，小結節病変の多いPAの診断にはあまり有効ではないが，巨大副腎腫瘍病変の質的診断などには有用である。

AVSはPA部位診断のゴールドスタンダードで

あり，患者が手術を希望する場合には，AVSを実施して手術が可能な片側PAか薬物治療の対象となる両側PAかを判定する。JESでのAVS判定基準を表4に示す⁵⁾。AVSは侵襲的検査であるうえ，技術的難易度の高さや局在判定の複雑さより，実施状況には地域間あるいは施設間により差が大きい。このため，経験が豊富な専門医療機関に紹介のうえで施行することが推奨される。AVSの経験豊富な施設は高い正診率を有し，検査合併症も少ないとされる。一方，AVSの検査プロトコル（ACTH負荷の有無，左右副腎静脈は同時あるいは交互採血か）や判定基準（副腎静脈採血の成否判定，副腎静脈左右差の判定）は国際的にも統一されておらず，境界域にある症例では両側性か片側性かの判定が判定基準により変化する可能性も指摘されており，今後の検討課題である⁶⁾。

5. PAの治療

手術希望があり，AVSによる部位診断により片側性PAが確認され，手術リスクが高くない患者は副腎摘除術の適応となる。現在では，低侵襲の腹腔鏡下副腎摘出術が主流である。副腎摘除術は，片側性PAでは，アルドステロン過剰産生を正常化して高血圧症の寛解が可能な唯一の

図 PA部位診断において副腎CTとAVSの結果が乖離する4つの理由

表4 AVSの判定基準

1. 副腎静脈へのカテーテル挿入の判定
①ACTH刺激後の副腎静脈血中コルチゾール濃度が 200 $\mu\text{g/dl}$ 以上
②ACTH刺激後の副腎静脈血中コルチゾール濃度が下大静脈血中コルチゾール濃度の5倍以上
2. アルドステロン過剰分泌・左右差の判定基準
①ACTH負荷後の副腎静脈血漿アルドステロン濃度が 14,000 pg/ml (1,400 ng/dl) 以上の場合、その側の副腎からアルドステロン過剰分泌があると判定する (アルドステロン測定値はスパック-S アルドステロンキットで測定した値とする)。両側副腎静脈血漿アルドステロン濃度が 14,000 pg/ml 以上の場合、特発性アルドステロン症が最も可能性が高いが、稀に両側腺腫、グルココルチコイド奏功性アルドステロン症の可能性もある。なお、各施設の測定法により絶対値の基準が変わるので注意が必要である。
②ACTH刺激後の副腎静脈血中アルドステロン/コルチゾール (A/C) 比を左右で算出し、lateralized ratio = (高値側の副腎静脈A/C比) $\div$ (低値側の副腎静脈A/C比) ≥ 2.6 の場合、高値側の片側病変とする。また、典型的な片側病変では、対側の健常副腎におけるアルドステロン産生が抑制されることから、contralateral ratio = (低値側の副腎静脈A/C比) $\div$ (末梢静脈のA/C比) < 1 となる。この方法は、左右の副腎静脈血がカテーテル先端の位置により様々な程度に希釈されることから、左右の副腎静脈血中コルチゾール濃度が等しいと仮定し、コルチゾール濃度で補正することで希釈前のアルドステロン濃度を推定するものである。

注意：判定基準については本邦での報告の成績に基づいた一案を提示した。今後多くの施設での判定基準をもとに再検討されるべき点でもある。従って、上記①②の判定が同一症例で乖離する時は、画像検査などと合わせて総合的に局在診断を判定することとする。(日本内分泌学会ホームページより引用：http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.html)

治療法である。副腎摘除術後に降圧薬が不要となる高血圧寛解率は約 40～50%にとどまるが、多くの場合は降圧薬の減量が可能となる⁷⁾。

両側性PAの症例や手術希望のない症例は、抗アルドステロン薬を主体とした薬物治療の適応となる。抗アルドステロン薬としては、スピロノラクトンとエプレレノンの2種の薬剤が使用可能であり、いずれもアルドステロンの受容体であるミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor: MR) の拮抗薬である。スピ

ロノラクトンは安価で、MR拮抗作用も強く、高用量の使用が可能だが、アンドロゲン受容体やプロゲステロン受容体にも親和性を示すため、女性化乳房、乳房痛、インポテンツなどの性ホルモン関連合併症が用量依存性に出現し、忍容性が不高い。一方、エプレレノンはMR選択性が高く、性ホルモン合併症を生じないが、糖尿病性腎症合併例や高カリウム血症例では禁忌であり、保険適用上の用量ではやや効果が弱い。以上により、実地診療上は、両薬剤の特徴を踏

まえて、いずれかの薬剤を許容量まで投与し、カルシウム拮抗薬など他の降圧薬を併用することが多いようである。

6. トピックス：PAの病態・病因に関するゲノム・エピゲノム科学の進歩

ゲノム・エピゲノム科学の進歩により、PAの病態解明が進みつつある。最近のトピックスとして、APAの病因として特定の遺伝子の体細胞変異が注目されている。網羅的なエクソーム解析により、APAの病因遺伝子としてカリウムチャネルの一種KCNJ5の体細胞変異が約30%、特にアジアのPA症例においては60%と高頻度に検出されている⁸⁾。また、数パーセントの症例においてATP1A1、ATP2B、CACNA1DなどのATPaseやカルシウムチャネルの体細胞変異が

報告されている⁹⁾。いずれの場合も、遺伝子変異によりアルドステロンの自律的過剰産生がもたらされると考えられている。一方、網羅的なエピゲノム解析により、DNAメチル化の変化に関する解析が進んでおり、APAでは正常副腎組織に比較して、全ゲノムレベルの低メチル化が認められること、アルドステロン産生の律速酵素であるCYP11B2のプロモーター領域の低メチル化と同遺伝子発現の増加が報告されている¹⁰⁾。今後、PAにおけるゲノム・エピゲノム情報のバイオマーカーとしての診断的意義が注目される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：小川佳宏；講演料 (MSD, 田辺三菱製薬), 研究費・助成金 (塩野義製薬, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 持田製薬), 寄附金 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 小野薬品工業, 大正富山医薬品, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬)

文献

- 1) Mulatero P, et al : Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 89 : 1040–1050, 2004.
- 2) Milliez P, et al : Evidence for increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 45 : 1243–1248, 2005.
- 3) Funder JW, et al : Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism : an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 93 : 3266–3281, 2008.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014。ライフサイエンス出版，東京，2014，120–123.
- 5) Nishikawa T, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009. Endocr J 58 : 711–721, 2011.
- 6) Rossi GP, et al : An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension 63 : 151–160, 2014.
- 7) Zarnegar R, et al : The aldosteronoma resolution score : predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. Ann Surg 247 : 511–518, 2008.
- 8) Lenzini L, et al : A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. J Clin Endocrinol Metab 100 : E1089–1095, 2015.
- 9) Moticone S, et al : Understanding primary aldosteronism : impact of next generation sequencing and expression profiling. Mol Cell Endocrinol 399 : 311–320, 2015.
- 10) Murakami M, et al : Integration of transcriptome and methylome analysis of aldosterone-producing adenomas. Eur J Endocrinol 173 : 185–195, 2015.