

# I. 総説

## I. 1 原発性アルドステロン症 (PA) 診療アップデート

平田 結喜緒

先端医療センター病院長／東京医科歯科大学名誉教授

### 要旨

代表的な内分泌性高血圧である原発性アルドステロン症 (PA) は副腎皮質からのアルドステロンの自律的な過剰分泌に基づく病態である。これまで高血圧の中でPAの頻度は低い (~1%以下) とされてきたが、最近では最も頻度が高い (3-10%) 2次性高血圧とされ、注目を集めている。近年画像検査の普及による副腎偶発腫の発見や内分泌検査で血中レニン・アルドステロンの測定が容易に行われるようになり、PAが発見される機会が増加している。またPA診療のガイドラインも策定され、一般医家にPAがcommon diseaseであることが広く認識されるようになった。過剰分泌されたアルドステロンによる心血管障害の発症を防止するためにもPAの早期診断、早期治療が重要な臨床的課題である。

本稿ではPAの成因として最近発見され注目されているイオンチャネル・ポンプの遺伝子変異を紹介し、次いでPA診療のアップデートを現行の診療ガイドラインに沿って、スクリーニング、機能確認検査、局在・病型診断、治療の選択の順に解説し、PAの診断法や治療法の現状と課題を概説し、最後にPAの臓器障害発症のメカニズムにリスクホルモンとしてのアルドステロンの重要性を解説する。

キーワード：原発性アルドステロン症 (PA)、アルドステロン産生腺腫 (APA)、特発性アルドステロン症 (IHA)、イオンチャネル・ポンプ遺伝子異常、診療ガイドライン、副腎静脈サンプリング (AVS)、心血管リスクホルモン  
(神戸市立病院紀要 53: 1-11, 2014)

## Primary aldosteronism:clinical practice update

Yukio Hirata

Director, Institute of Biomedical Research and Innovation Hospital, Kobe, Japan

Professor Emeritus, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

### Abstract

Primary aldosteronism (PA), a typical endocrine hypertension, is characterized by disorder caused by an autonomous and excessive secretion of aldosterone from the adrenal cortex. Recently, PA has been recognized to be more prevalent (3-10%) among patients with hypertension than previously thought ( $\leq 1\%$ ). PA is frequently discovered as an adrenal incidentaloma by the imaging modalities and renin/aldosterone measurements by the routine endocrine tests currently available. Furthermore, the recently published clinical practice guidelines for the management of PA recommended that general clinicians recognize PA as a common disease. Thus it is a mandatory clinical task to diagnose and treat PA at the early stage to prevent aldosterone-induced cardiovascular injury.

In this review, I discuss on the genetic mutations of several ion channels/pumps recently identified in PA, then screening, confirmatory tests, localization・subtype diagnosis, and treatment of choice in PA patients according to the clinical guidelines, the current status and role of these guidelines, and finally the importance of aldosterone as a risk hormone for the development of PA-related cardiovascular injury.

Key words: primary aldosteronism (PA), aldosterone-producing adenoma (APA), idiopathic hyperaldosteronism (IHA), ion channel/pumps gene mutations, clinical practice guideline, adrenal vein sampling (AVS), cardiovascular risk hormone

(Kobe City Hosp Bull 53: 1-11, 2014)

はじめに

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism:PA) は治癒可能な2次性高血圧の代表的疾患である。副腎からアルドステロンが自律的に過剰分泌される結果、高血圧や低K血症をきたす。従来高血圧の原因としてPAの占める割合は比較的稀 (~1%以下) と考えられてきた。しかし最近ではその頻度が高い (3-10%) ことが明らかとなり、一般診療におけるPAの重要性が認識されるようになった。本邦での高血圧患者は約4000万人と推定されるので、少なくとも120万人ものPA患者が潜在していることになる。近年画像検査の普及による副腎偶発腫の発見や内分泌検査で血中レニン活性 (PRA) や血漿アルドステロン濃度 (PAC) の測定が容易に行われるようになり、PAが発見される機会が増加している。これには2008年米国内分泌学会 (AES) からPAの診療ガイドラインが発表され<sup>1)</sup>、本邦でも日本高血圧学会や日本内分泌学会から同様のガイドラインが発表されて、PAの存在が実地医家に広く認識されるようになったことが大きい。

本稿ではPAの病態、成因に関するホットトピックを紹介し、本邦での現行のPA診療ガイドラインに沿って診断法や治療法の現状と課題、更には今後期待される新たな診断法や治療法の展望を概説し、最後にリスクホルモンとしてのアルドステロンの意義を解説する。

## I. 原発性アルドステロン症 (PA) の病態

PAとは副腎球状層 (ZG) からミネラルコルチコイドであるアルドステロンが自律的で過剰に分泌されることにより、遠位尿細管でのNa再吸収亢進により高血圧 (容量依存性)、K、H<sup>+</sup>排泄やHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収の亢進により低K血症や代謝性アルカローシスをきたす病態である。他にも筋力低下・麻痺、テタニー、多尿、耐糖能異常などの症状が出現する。1965年、ミシガン大学Connにより最初に報告されたことからConn症候群とも呼ばれる。PAにはいくつかの病型があるが、大部分は片側性のアルドステロン産生腺腫 (APA) および両側副腎過形成の特発性アルドステロン症 (IHA) である。稀に片側性に原発性副腎過形成 (PAH)、多発性微小結節 (UMN)、副腎癌、また両側性にグルココルチコイド奏功性アルドステロン症 (GRA) と呼ばれる家族性アルドステロン症 (FH I型) がある。片側性APAと診断できれば手術で腫瘍を取り除くことにより、治癒可能な2次性高血圧であることから、日常診療で高血圧患者を扱う一般臨床医にとってもPAの診断と治療は重要といえる。

## II. PAの成因についてのホットトピクス

最近PA、特にアルドステロン産生腺腫 (APA) において次々とイオンチャネルやイオンポンプの遺伝

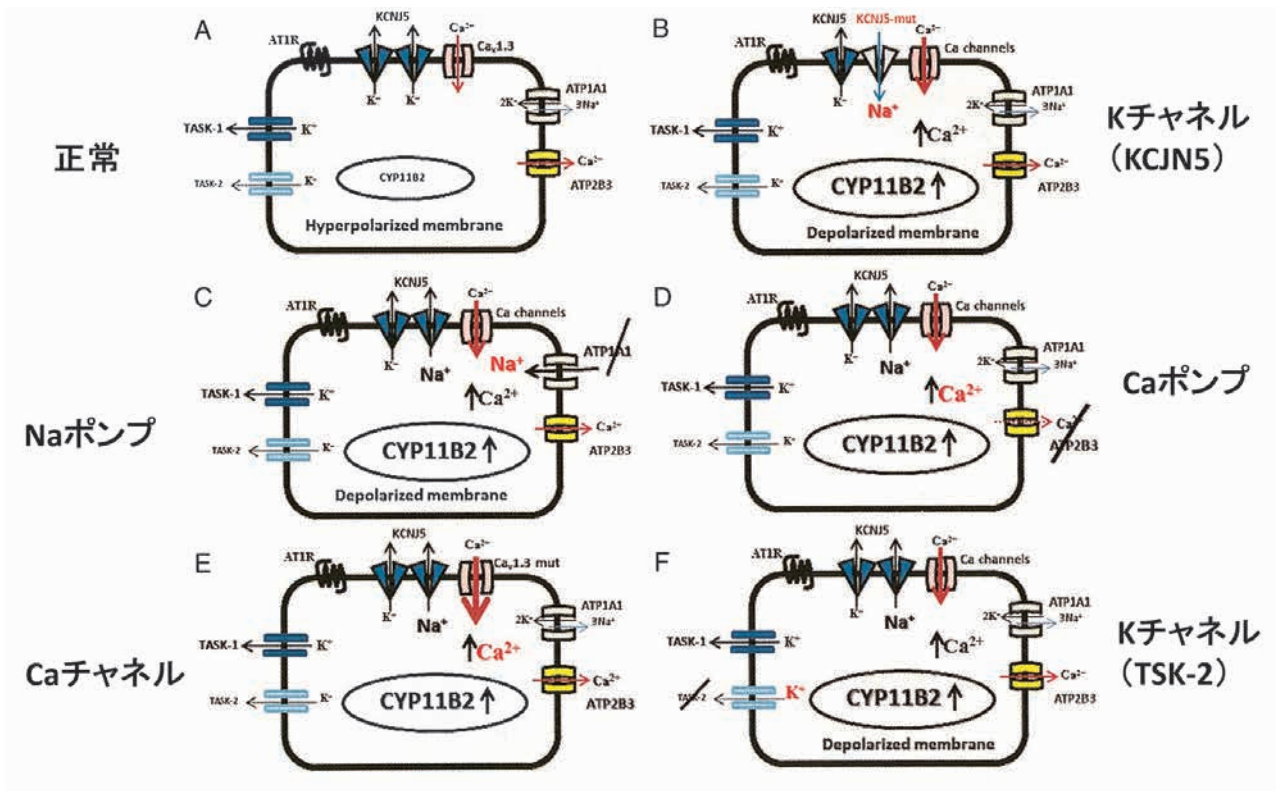


図1. APAでのイオンチャネル・ポンプの遺伝子変異<sup>2)</sup>

子変異が発見され注目されている(図1)<sup>2)</sup>。LiftonのグループはAPAにおけるKチャンネル(KCNJ5)の遺伝子変異を初めて明らかにした<sup>3)</sup>。副腎球状層(ZG)細胞のKチャンネル変異によってK選択性が消失すると、脱分極となり電依存性Caチャンネルを介したCa流入が増加し、恒常的に細胞内Ca濃度が増加することによって、アルドステロン合成・分泌の亢進や細胞増殖が促進する機序が想定されている。KCNJ5変異はAPAで高頻度(34-65%)に認められ、PACが高値の若い女性のPA患者に多い<sup>4)</sup>。次いでAPAでのNaポンプ(ATP1A1)やCaポンプ(ATP2B3)の遺伝子変異も頻度は低い(7%)が明らかにされ<sup>5)</sup>、男性で重症PA患者に多い。更にはCaチャンネル(CACNA1D)の遺伝子変異<sup>6)</sup>やKチャンネル(TASK-1)遺伝子の発現低下<sup>7)</sup>も報告されている。いずれもZG細胞でのチャンネルやポンプ異常により共通して細胞内Ca濃度が増加する結果としてアルドステロンの過剰分泌が生じると考えられるが、ZGでの体細胞変異の分子機構や細胞増殖異常(過形成、腺腫)との関連性は不明であり、その解明は今後の課題である。

一方ステロイド合成酵素の特異的抗体を用いた組織病理学的研究によってPAの病型分類に新たな概念が注目されている。従来から免染に汎用されるアルドステロン合成酵素(CYP11B2)特異的抗体が無いために、APAやIHAの組織病理診断は間接的な方法で行われてきた。NishimotoらはCYP11B2特異的抗体を用いて正常人のZGにアルドステロン産生細胞群(APCC)が存在することを初めて報告した<sup>8)</sup>。AVSで片側病変や両

側病変と診断されたPA患者で摘出副腎組織中に多発性APCCが存在する<sup>9)</sup>。多発性APCCがIHA, 結節性過形成, APAへと進展するかが今後解明すべき課題である。

時計遺伝子であるCry欠損マウスは食塩感受性高血圧で、レニン抑制、アルドステロン高値でIHAによるPAモデル動物であること、副腎ZGにはステロイド合成酵素の3β-hydroxysteroid dehydrogenase(HSD3B)が過剰発現していること、が報告された<sup>10)</sup>。HSD3Bには複数のアイソフォームが存在するが、ヒトでは1型(皮膚、胎盤)と2型(睾丸、卵巣)があり、HSD3Bアイソフォーム(I, II)に対する特異的抗体を用いて免染で組織病理学的に健常人およびPA患者(IHA, APA)でのHSD3Bアイソフォームの発現様式を解析すると、正常副腎では1型は主にZG, 2型は主に副腎束状層(ZF)に発現し、PA患者のIHAではZGに1型が過剰発現し、APAでは2型が過剰発現していた<sup>11)</sup>。またAPAの付随副腎で正常と考えられるZGには1型・2型ともに発現が低下し、ネガティブフィードバックによるものと推定される。このようなHSD3Bアイソフォームの発現様式の違いがPAの病型形成に直接関与するのは今後解明すべき課題である。

### Ⅲ. PA診療のアップデート

2014年に「高血圧治療ガイドライン2014(JSH2014)」が改訂され、PA診療の手順も若干変更された<sup>12)</sup>。PA診療ではスクリーニング、機能確認検査、病型・局在診断、治療法の選択といった一連のアルゴリズムが基本的なステップとなっている(図2)。まず高血圧患

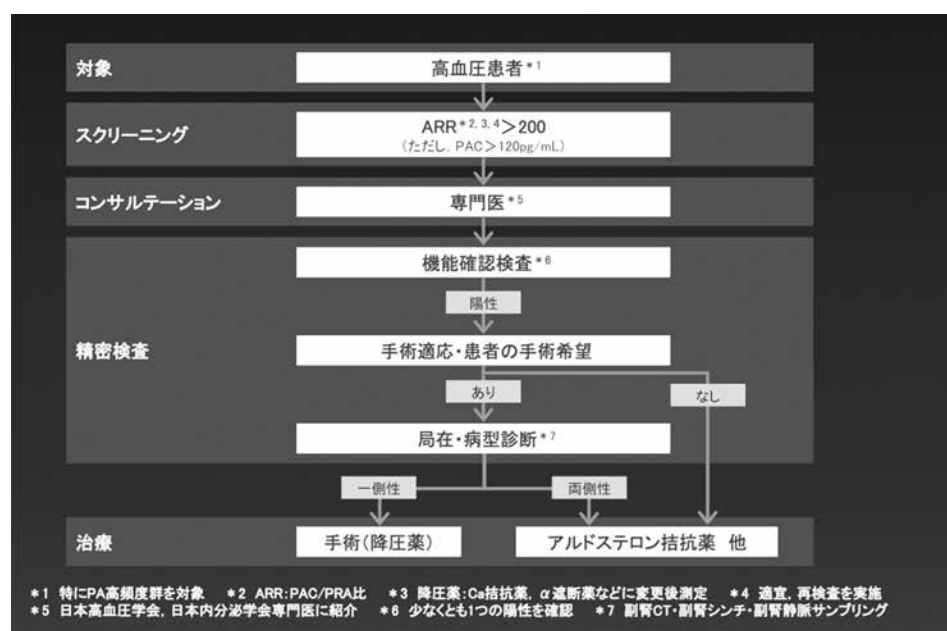


図2. PA診療の手順<sup>12)</sup>



者を対象にアルドステロン/レニン比 (ARR) による PA のスクリーニング、アルドステロンの自律的な過剰分泌の確認検査、副腎病変が片側性か両側性の局在診断、すなわちアルドステロン産生腺腫 (APA) か特発性アルドステロン症 (IHA) の病型診断、そして外科手術 (APA) か薬物治療 (IHA) かの治療方針を選択する。

### 1. スクリーニングの対象者

すべての高血圧患者で PA のスクリーニングを行うのが望ましいが、費用対効果や医療経済の問題がある。したがってスクリーニングは PA が高頻度にみられる高血圧患者 (ハイリスク群)、すなわち①低 K 血症 (利尿薬誘発性も含む) 合併、②若年性 ( $\leq 40$  歳)、③Ⅱ度以上 (中等度・重症)、④治療抵抗性 (降圧薬  $\geq 3$  剤)、⑤副腎偶発腫合併、⑥若年で脳血管障害合併、で推奨される。

### 2. スクリーニング方法

血漿アルドステロン濃度 (PAC : pg/ml) と血漿レニン活性 (PRA : ng/ml/hr) または活性レニン濃度 (ARC : pg/ml) の比、つまりアルドステロン/レニン比 (ARR : PRA を用いた場合  $\geq 200$ , ARC を用いた場合  $\geq 40$ ) および PAC ( $\geq 120$ ) をスクリーニングに用いる。ARR は分母のレニンの低値が大きく影響し、ARR 高値だけでは偽陽性が多くなるため、今回の改訂では PAC 高値を加えて特異性を高めている。しかしレニン・アルドステロンの測定法には以下のような課題もある。

PAC の測定は一般にラジオイムノアッセイ (RIA) により測定しているが、最近では非アイソトープ法によるイムノアッセイが主流となってきている<sup>13)</sup>。現在本邦では 2 種類のアルドステロン RIA キット、スパック-S (TFB) および DPC (三菱化学メディエンス)、が汎用されている。両者の間には良好な相関関係があり互換性があるものの、低濃度では変動係数が大きく、またアルドステロン標準品も統一されていないため、異なるアッセイ系で測定された PAC の絶対値の比較は困難である。また RIA に用いる抗体はポリクローナル抗体であるため将来的には枯渇することが予想される。最近長く頻用されてきた最も感度の良いバソプレシン RIA キット (三菱化学メディエンス) の抗体が枯渇したために販売中止となった。現在これに匹敵する代替キットが見当たらず、国内はもとより国際的にも 'バソプレシン危機' と呼ぶべき事態となっている。特に本邦では中枢性尿崩症の診断基準の項目に血

中バソプレシン濃度が採用されているため、その見直しに迫られている。したがって将来的にはイムノアッセイよりも精度・特異性が優れた高速液体クロマトグラフィー質量分析装置 (HPLC-MS/MS) を用いた PAC の測定が望まれる。検体の前処置、検体数の処理能力、コストなどの課題があるが、オンラインで自動化した HPLC-MS/MS 装置であれば 1 検体が 8 分で測定できる<sup>14)</sup>。

現在血中レニン測定は殆どの施設が PRA を用いている。PRA はあくまでレニンの酵素活性、すなわち基質のアングiotenシノーゲンからアングiotenシニン I (AI) を生成する活性である。1 時間当たり血漿 1 ml 中で生成された AI (ng) を RIA で測定した単位 (ng/ml/hr) で表している。したがって検体はレニンが活性化されないように採血後直ちに氷冷容器に入れ、4℃で遠沈して、血漿を測定まで -20℃に保存する必要がある。また反応開始前 (ブランク) と開始後の AI を 2 回測定し、反応時間と温度も一定に設定する必要がある。一方、イムノアッセイで活性レニンを直接測定した ARC は PRA と違い、氷冷採血や冷凍保存の必要もなく、測定も簡便で時間も早い利点がある。しかし PA スクリーニングにおける ARC と PRA を比較した成績では、両者の精度はほぼ同じである<sup>15)</sup>。特に低濃度領域の ARC の基礎値はカプトリル刺激後よりも精度が低くなることから、現在の ARC 測定キットは PRA を凌駕するものではない。今後より低濃度の ARC 測定が可能な測定系の確立が望まれる。いずれにせよ将来はレニン・アルドステロンともに標準化された測定法を用いて国際的にも統一された数値の設定が必要である。

### 3. 採血条件

レニン・アルドステロン採血に当たり、原則として「早朝空腹時、最低 30 分の安静臥床後」といった厳密な条件下での採血が推奨されている。しかし多忙な診療の現場ではこのような条件は必ずしも当てはまらない。多忙な外来診療では少なくとも「15-30 分の安静座位後」の採血条件が現実的である。また降圧薬はレニン・アルドステロンに大きく影響するため (表 1)、未治療や 2 週間休薬して採血するのが望ましい。しかし降圧治療による血圧管理を最優先すべきであり、レニン・アルドステロンに影響が少ないとされる Ca 拮抗薬や  $\alpha$  遮断薬に変更して採血することが推奨される。特にアルドステロン拮抗薬 (スピノロラクトン、エブネロン) を使用した場合、長い休薬期間 (4-8 週)



を要するので注意を要する。いずれにせよ降圧薬による影響が除外できなければ、休薬あるいは代替薬に変更して再検すべきである。

#### 4. 機能確認検査

PA診療ガイドラインではスクリーニング陽性例にPAの確認検査を実施することが推奨されている。しかし推奨する確認検査法は複数あり、各検査法の優先度、組合せ、カットオフ値など必ずしも統一されていない。本邦では今回のJSH2014改訂<sup>12)</sup>で①カプトリル

試験 (ARR $\geq$ 200)、②フロセミド立位試験 (PRA $\leq$ 2)、③生食負荷試験 (PAC $\geq$ 60)、④経口食塩負荷試験 (一日尿中アルドステロン排泄 $\geq$ 8 $\mu$ g)、の4種類の確認検査 (表2) のうち、「少なくとも一種類の陽性を確認する」としている。一種類が陰性の場合、必要に応じて別の種類の追加検査を検討することが推奨される。

このように複数の検査法があるのはPAの成因が多様なため、アルドステロン分泌の自律性の程度 (アンジオテンシン非依存性) が様々であり、また一部

	PAC	PRA	ARR
ACE阻害薬/ARB	↓	↑↑	↓*1
$\beta$ 遮断薬	↓	↓↓	↑*2
直接的レニン阻害薬	↓	↓↓	↑*2
Ca拮抗薬	→~↓	↑	↓*1,3
アルドステロン拮抗薬 サイアザイド系利尿薬	↑	↑↑	↓*1

\*1 偽陰性の可能性  
\*2 偽陽性の可能性  
\*3 ACE阻害薬, ARBと比較して影響は軽度

表1. PAC, PRAおよびARRに及ぼす各種降圧薬の影響<sup>12)</sup>

	方法	陽性判定基準	副作用
カプトプリル試験	カプトプリル50mg 経口投与	ARR(60分または90分) $\geq$ 200*1	血圧低下
フロセミド立位試験	フロセミド40mg静注・2時間立位	PRA <sub>max</sub> $\leq$ 2.0ng/mL/時	起立性低血圧, 血清K低下
生理食塩水負荷試験	生食2L/4時間点滴静注	PAC(4時間) $\geq$ 60pg/mL	血圧上昇, 血清K低下 心・腎機能低下例は実施しない
経口食塩負荷試験	外来にて24時間蓄尿*2	尿中アルドステロン $\geq$ 8 $\mu$ g/日 (ただし, 尿中Na $\geq$ 170mEq/日*3)	血圧上昇, 心不全

\*1 PAC単位:pg/mLで計算 \*2 入院では食塩10-12g/日, 3日間摂取後 \*3 食塩負荷が十分なことを確認

表2. 機能確認検査の種類と概要<sup>12)</sup>

ACTHやKも影響するためといえる。機能検査の基本的な原理はアルドステロン分泌の自律性を証明することである。たとえばCushing症候群ではネガティブフィードバックを利用したデキサメタゾン抑制試験のような簡便で統一した確認検査法がある。欧米では容量負荷試験（生食負荷、フルオロコルチゾン・食塩負荷、経口食塩負荷など）によるアルドステロン分泌抑制の欠如の証明がPAの確認のゴールドスタンダード検査として汎用されている。しかし本邦では検査の煩雑さ、患者への負担と副作用、精度の点であり用いられない。事実、成瀬らは確認検査（①-③）のうちカプトリル試験とフロセミド立位試験の陽性率はほぼ同じで生食負荷試験よりも高く、スクリーニングで典型的な陽性例（ARR $\geq$ 1000またはPAC $\geq$ 250）では確認検査も省略可能と報告している<sup>16)</sup>。カプトリル試験は、経口薬で比較的短時間（60-90分）で終了でき、外来でも実施可能なため本邦では汎用されている。正常ではACE阻害により減少したアンジオテンシンIIがネガティブフィードバックを介してPRAを増加させ、同時にPACを低下させることから、判定にARRだけでなくPACのカットオフ値も設定すれば、より精度が高くなると予測される。今後これら複数の確認検査法を多施設で実施・比較し、最も優れた確認検査に統一されるべきであろう。

## 5. 局在・病型診断

確認検査が陽性であれば、PAと診断され、次いで局在診断、すなわち片側性（APA）と両側性（IHA）の病型診断を行う。本邦のガイドラインではPAの局在・病型診断として画像検査のCT（3mmスライス、造影）、アドステロール副腎シンチグラフィおよび副腎静脈サンプリング（AVS）が推奨される。副腎CTを用いた画像診断にて腫瘍の存在を確認するが、通常腫瘍（APA）は片側性である。しかし腫瘍径が小さい（ $<10\text{mm}$ ）ためCTでは約半数でしか確認できず、また非機能性腫瘍の評価も困難である。一方副腎シンチグラフィは機能性腫瘍の判定には有用だが、腫瘍径が大きく（ $\geq 10\text{mm}$ ）なければ検出できない。したがって正確にPAの局在・病型診断が可能な検査が必要となる。

### （1）副腎静脈サンプリング（AVS）

現在、選択的AVSはPAの片側性（APA）・両側性（IHA）の局在・病型診断のゴールドスタンダード試験となっている。AESや本邦のPA診療ガイドラインではAPAで手術を希望する患者ではAVSによって局在・病型診断

をすることが強く推奨されている。事実、CTでのPAの正診率（53%）<sup>17)</sup>、またCTとAVSの一致率（54%）<sup>18)</sup>といずれも約半数にとどまり、画像診断だけでAPAと診断すると高い誤診率（25-50%）になると警告している。

AVSは右副腎静脈が直接下大静脈（IVC）へ流入するため、技術的に右副腎静脈へのカテーテル挿入が難しいことが知られている。そこでAVSの成否判定の指標には副腎静脈/末梢血のコルチゾール比selectivity index（SI）が、また局在判定にはストレスや分岐部からの血液希釈の影響を是正するためにアルドステロンをコルチゾールで補正したlateralized ratio（LR）、contralateral ratio（CR）、ipsilateral ratio（IR）、PACの絶対値、などいくつかの指標が用いられている（表3）。

AVS成功のSI判定基準のカットオフ値は①ACTH刺激前：SI $\geq 2$  ②ACTH刺激後：SI $\geq 3$ 、が用いられる。また片側性の局在判定基準のカットオフ値は①ACTH刺激前：LR $\geq 2$ 、CR $< 1$ あるいはIR $\geq 2.5$ 、②ACTH刺激後：LR $\geq 4$ あるいはPAC $\geq 14000\text{pg/ml}$ 、が用いられている。欧州（特にイタリア）ではACTH刺激はカテーテル挿入の成否にSIが用いられるが、局在診断には主にACTH非刺激時のLIやCRが用いられている。一方米国（特にMayo クリニック）では局在診断に主にACTH刺激後のLIが、また本邦（特に横浜労災病院）では主にACTH刺激後のPACが用いられている。それぞれの判定基準のカットオフ値は施設により異なり、またその判定結果も必ずしも全てが一致するとは限らないため、AVSの結果は総合的に判断する。アルドステロンの過剰分泌が片側性であればAPA、両側性であればIHAと病型診断される。

<b>A. カテーテル挿入成功の判定</b>	
Selectivity Index (SI) : 副腎静脈F / 下大静脈F	
判定基準: ACTH刺激 (-) : SI $\geq 2$	
ACTH刺激 (+) : SI $\geq 3\sim 5$	
<b>B. 片側局在の判定</b>	
判定基準	
ACTH刺激 (+)	
1	LR $\geq 4$ (片側) (Youngら)
	LR : 3~4 (片側 / 両側)
	LR $\leq 3$ (両側)
2	PAC $\geq 14000\text{ pg/ml}$ (大村ら)
ACTH刺激 (-)	
3	LR $\geq 2$ (Rossiら)
4	CR $< 1$ (Rossiら)
5	IR $\geq 2.5$ (Gordonら)
lateralized ratio (LR) = (高値側PAC/F比) / (低値側PAC/F比)	
contralateral ratio (CR) = (低値側PAC/F比) / (下大静脈PAC/F比)	
ipsilateral ratio (IR) = (高値側PAC/F比) / (下大静脈PAC/F比)	

表3. 副腎静脈サンプリング(AVS)の判定基準(カットオフ値)

AVSにはいくつかの問題点が欧州内分泌学会から指摘されている<sup>19)</sup>。①手技の難易度が高い（特に右副腎へのカテーテル挿入の不成功）、②実施方法が標準

化されていない（両側同時・連続片側カテーテル、ACTH投与の有無と投与方法・用量、局在の判定基準）、③合併症（副腎静脈破裂）、④医療費（費用対効果）、⑤限られた資源（実施可能な施設と熟練した放射線科医）、などである。そこで世界中のAVS実施可能な20施設の専門家が集まりAVS国際研究（AVIS）<sup>20</sup>で討論すると、PA患者で系統的にAVS実施しているのは77%（10-100%）とかなり幅が大きく、またACTH刺激試験は副腎静脈へのカテーテル挿入の成否の判定の目的で約半数の施設でしか使用されていない。そこでAVS実施に関するExpert Consensus Statementが発表され<sup>21</sup>、特に手術で高血圧/低K血症の長期治療を希望する患者であれば全例でAVSを施行すべきとしている。ただし巨大腫瘍（ $\geq 4$  cm）で副腎癌の疑いの手術適応症例や全身麻酔不可、高齢者で重症の合併症、家族性アルドステロン症などの手術非適応例はAVS不要である。いずれにせよ現時点では患者の手術適応の有無、手術希望の有無を確認したうえでAVS実施の適否を選択し、AVSに習熟した専門施設での実施が推奨される。

## （2）AVS代替検査法

AVSは侵襲的検査で、技術的課題も大きく、熟練した専門施設も限られていることから手術適応があり、手術を希望するすべてのPA患者にAVSを実施することは現実的とはいえない。そこでAVSを回避して局在・病型診断ができる手段が模索されている。

### a) 臨床的予知因子

AVSで局在診断し手術でAPAと確認したPA患者は全て若年で典型的な臨床症状（ $PAC \geq 150$  pg/ml,  $K \leq 3.5$  mEq/l, フロセミド立位試験でPRAの抑制、CTで片側腺腫）を示したことから必ずしもAVSが必要でないことを我々の施設から以前報告した<sup>22</sup>。同様に典型的なPA患者（年齢 $\leq 40$ 歳およびCTでの腫瘍径 $\geq 10$ mm）で低K血症（ $\leq 3.5$  mEq/l）またeGFR（ $\geq 100$ ）といった臨床的予知スコアを用いればAVSを回避できるとの報告がある<sup>23</sup>。Mayoクリニックでは40歳以下でCTで片側病変を示す典型的なPA患者は非機能性腺腫よりもAPAであり、AVSをスキップして直接手術する選択肢を提示している。

### b) 新たな生化学マーカー

血中副甲状腺ホルモン（PTH）<sup>24</sup>、AT1受容体自己抗体（AT1AA）<sup>25</sup>、ハイブリッドステロイド<sup>26</sup>、などが報告されている。

①PA患者でiPTHが増加（ $\geq 80$  pg/ml）しておれば

APAの可能性が高く、AVSで局在診断すべき適応としている（感度74%、特異度82%）<sup>24</sup>。しかしiPTHがAPAで増加する機序は不明であり、副甲状腺機能亢進症でPAの頻度が高いという報告もない。

②悪性高血圧や前子癇患者血中で見つかったAT1AAはアンジオテンシン様アゴニスト作用を持つことから心血管や腎障害に関与する可能性が示唆されていた。高血圧やPA患者の血中AT1AA力価が正常血圧者より高く、また血圧値が同じでもAPA患者はIHA患者より血中AT1AAが2倍高値と報告されている<sup>25</sup>。AT1AAが副腎からのアルドステロン分泌促進作用を持つ可能性があるが、副腎組織（特に腺腫）のAT1自己抗原のエピトームがどのように提示され免疫反応が生じるのか、術後に抗体が消失するのか、またこの抗体が副腎球状層に対してアルドステロン分泌と細胞増殖の促進作用を有するのか、など今後解明すべき課題である。

③18-hydroxycortisol（18-OHF）、18-oxocortisol（18-oxoF）、18-hydroxycorticosteroid（18-OHB）などのハイブリッドステロイドは家族性アルドステロン症（FH）I型であるグルココルチコイド奏功性アルドステロン症（GRA）で多量に分泌されるためGRAの診断には有用である。MulateroらはAVSを実施したPA患者でELISAで血中、尿中のハイブリッドステロイドを測定し、PA患者の血中18-OHBおよび尿中18-OHF、18-oxoFは高血圧患者や健常人よりも高値で、APAはIHAよりも増加していた<sup>23</sup>。そこでARR陽性群（ $\geq 400$ ）のPAの診断の手順に尿中18-OHF排泄量（ $\mu$ g/日）を新たなバイオマーカーとして提唱している。すなわち尿中18-OHF排泄量が130 $\mu$ g以下ならAPAを除外、130以上510以下なら機能確認検査を、510以上なら遺伝子検査でGRAを除外、副腎CTを実施して片側腫瘍があればAVSを経ずに手術、両側腫瘍であればAVSを実施する、というものである。AVS回避のための補助的検査といえるが、多施設での更なる検証と18-OHF測定法の標準化が必要である

### c) 新規画像診断法

AVSの代替検査法としては非侵襲的で機能的画像診断法による局在・病型診断が望まれる。本邦ではこれまで長きにわたりPAの機能的画像診断に<sup>131</sup>Iアドステロール副腎シンチグラフィが使用されてきた。しかしアドステロール副腎シンチグラフィは長期にデサメタゾン抑制下で実施する必要があるため、また腫瘍径が2 cm以下では検出能力が乏しいことから、欧米ではもはや使用されなくなった。代わってヨーロッパでは



ステロイド合成酵素である $11\beta$ -hydroxylase(CYP11B1)とアルドステロン合成酵素(CYP11B2)の特異的阻害薬であるメトミデート(metomidate)をトレーサー( $^{11}\text{C-Met}$ )にしてPET-CTを用いて副腎腫瘍の局在診断の研究・開発が進んでいる。最近英国ケンブリッジ大学からAVSで局在診断したPA患者を対象に $^{11}\text{C-Met}$  PET-CTを施行、局在診断におけるPET-CTの有用性を報告している<sup>27)</sup>。デキサメタゾン(2 mg x 3日間)を前投与してトレーサー投与45分後の最大標準化摂取値(SUVmax)は非投与に比べて、腫瘍/正常副腎比を約25%増加させ、1 cm以下の腫瘍も描出でき、腫瘍がcoldかhotかの鑑別も可能であった。SUVmaxはAPA(21.7)、IHA(17.9)、正常副腎(13.8)でAPAの局在診断が可能であった。SUVmaxの腫瘍/正常副腎比のカットオフ値(1.25:1)で感度(76%)、特異度(87%)、また腫瘍SUVmaxが17以上であれば特異度100%であった。しかし両側のAPA、対側副腎のhot病変、いずれかの副腎の抑制(SUVmax<10)、などでは評価が困難であり、またPET装置やトレーサー作製にかかる高額な医療費も問題となるであろう。今後CYP11B2選択的リガンドが開発されれば、PET-CTやSPECTを用いた機能的画像検査法は非侵襲的で簡便であることから、PAの精度の高い局在・病型診断として現行のAVSの代替検査になりうるものと期待される。

## 6. 治療法の選択

PAの局在・病型診断で副腎病変が片側性(APA)であれば、原則的には手術に腫瘍摘出術が第一選択である。しかし患者が手術を希望しない、あるいは合併症などの理由で手術ができない場合、薬物治療を行う。また副腎病変が両側性(IHA)であれば薬物療法が第一選択である。

### (1) 手術療法

手術は腹腔鏡下副腎摘除術が標準的治療である。APA以外の正常副腎を温存する観点から、腹腔鏡下副腎部分切除術、CTガイド下穿刺注入療法(酢酸、エタノール)、凍結治療、ラジオ波治療などの手技が報告されている。しかし多数例での長期的な有効性と安全性についての検討や多施設での副腎摘除術との成績の比較といった検討が必要である。

### (2) 薬物療法

PAの薬物治療の第一選択はアルドステロン受容体拮抗薬(MRA)でスピノラクトン(SRL)、エプレノ

レノン(EPL)が用いられる。SPLはMR以外に男性ホルモン受容体やプロゲステロン受容体にも作用するために女性化乳房、ED(男性)、月経異常(女性)といった副作用がある。しかしEPLはMR選択的拮抗薬であるためこのような副作用を示さない。MRAは低K血症を是正するが、慢性腎臓病(CKD)患者では腎機能低下や高K血症をきたすので注意が必要である。MRAで十分に血圧がコントロールできない場合は他の降圧薬(特にCa拮抗薬)を併用する。

現在開発されている新規薬物に①アルドステロン合成酵素阻害薬(ASI)、②非ステロイド性MRA、③カルシウム拮抗薬(CCB)、などがある。

①LCI699(Novartis)は経口可能なCYP11B阻害薬として開発され、PAに対する臨床の有効性が報告された<sup>28)</sup>。PA患者にLCI699を経口で4週間投与すると、アルドステロンは著明に低下(70-80%)、血清Kの上昇、収縮期血圧の低下がみられ、安全性と有効性を初めて実証(first-in-class)したPOC研究である。LCI699の抑制作用はCYP11B1よりCYP11B2に選択性(約3倍)が高く、強力な阻害効果(IC50:~nM)と持続性を示す。本薬剤の短期投与で低K血症は迅速に是正したものの、降圧効果は僅かであり、他の降圧薬の併用による血圧のコントロールが必要になる。しかも本剤を高用量で長期的に投与した場合、アルドステロンだけでなくコルチゾールも低下して副腎不全に陥るリスクがある。事実、Cushing病患者にLCI699を高用量で長期的投与した最近のPOC研究で、コルチゾールが正常化すると報告されている<sup>29)</sup>。したがってアルドステロン合成のみを阻害して、コルチゾール合成に全く影響しないCYP11B2選択的阻害薬の開発が望まれるところである。いずれにせよASIの登場はPA治療における外科的治療やMRAの代替療法になる可能性があり、今後の研究の進展に期待がもたれる。

②従来のMRAには高K血症や腎機能低下をきたすリスクがあるため、その副作用の少ない非ステロイド性MRA(Bay 94-886)が開発され、現在心不全や糖尿病性腎症で臨床試験(ARTS)が実施されており、その結果が待たれる。

③Dihydropyridine(DHP)誘導体のCCBは電位依存性Caチャンネルを介してアルドステロン分泌を抑制することが知られている。最近広く臨床的に使用されているいくつかのDPH誘導体にミネラルコルチコイド受容体(MR)を介したアルドステロン作用の阻害効果の報告がある<sup>30)</sup>。DPH誘導体のMR結合能とアルドステロン作用の阻害能はnimodipineとfelodipineが最も

強く、amlodipineが最も弱い阻害活性を示し、DHPとMRAが共通してMRのリガンド結合部位(LBD)にドッキングすることが分子モデリング解析からも明らかとなった。現在臨床で使用されるCCBの血中濃度はMR活性阻害濃度よりも低いことから、CCBの作用の一部にMR活性の阻害作用を介しているかは不明である。今後の新規降圧薬の開発にCCB活性とMR阻害活性を併せ持つDHP誘導体の構造設計が有用と考えられる。PA患者の薬物治療ではMRAのみでは降圧コントロールが十分でないために、実臨床では切れ味のよいCCBが追加されることが多い。CCB活性とMR活性阻害を併せたdual効果を有する新規降圧薬の登場に期待がもたれる。

#### IV. リスクホルモンとしてのアルドステロン

従来からPAを代表とする低レニン性容量依存性高血圧症では心筋梗塞や脳梗塞のような心血管合併症が少ないとされていた。しかし最近の多くの臨床研究によってPA患者の心血管合併症の頻度は本態性高血圧患者と比べて多いことが明らかとなってきた。このようにPA患者で心血管障害が合併しやすい原因として、高血圧に加えて、アルドステロンが腎作用以外に心血管系への直接作用（腎外作用）によることが最近の動物実験や臨床研究から明らかになってきた。アルドステロンは血圧を介さないで、直接血管内皮に作用して、血管の炎症や血管周囲の線維化を誘導し（“アルドステロン誘導性血管炎”）、心血管障害が進行して

脳、心臓、腎といった主要臓器障害をきたす。これにはアルドステロンが血管内皮細胞のMRを活性化させる結果、ACEの賦活化による局所アンジオテンシン産生やNADPH oxidaseの活性化による酸化ストレスの増大が関与している（図3）<sup>31)</sup>。事実、PA患者では血流依存性血管拡張反応（FMD）が低下しており、PACとは負の相関を示すことから、ヒトでもアルドステロンによる内皮由来NO産生の選択的障害、すなわち血管内皮機能障害、が存在する<sup>32)</sup>。このようにアルドステロンは腎臓以外に心血管系にも作用する「心血管リスクホルモン」といえる。全身性ならびに局所性レニン・アンジオテンシン系（RAS）を阻害するACE阻害薬やARBはアンジオテンシンIIの合成や作用を阻害することにより臓器保護作用を持つことが知られている。しかし長期的にRAS阻害薬を使用するとアルドステロン分泌が逆に増加する“エスケープ”現象を起こすことが知られている（“aldosterone breakthrough”）。したがって臓器障害を阻止するにはアンジオテンシンだけでなくアルドステロンの作用も阻害することが必要となってくる。事実、慢性重症心不全患者に対するSPL効果（RALES研究）<sup>33)</sup>、急性心筋梗塞患者に対するEPL効果（EPHESUS研究）<sup>34)</sup>、軽症心不全患者に対するEPL効果（EMPHASIS-HF研究）<sup>35)</sup>といった大規模臨床試験によるMRAの生命予後の有用性が証明されている。

一方PA患者で手術および薬物治療による長期予後に違いがあるか否かは明らかではない。イタリアからは

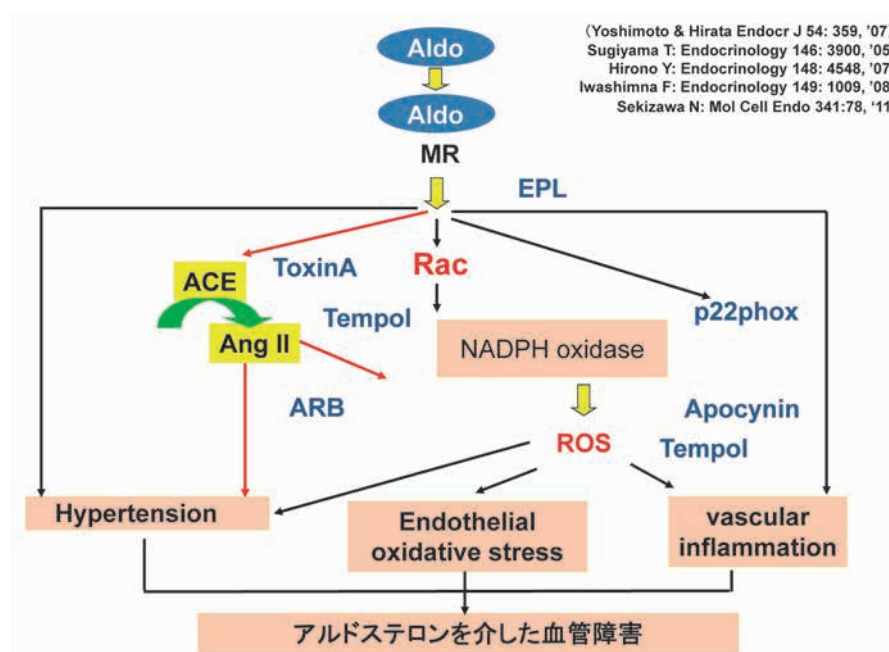


図3. 心血管リスクホルモンとしてのアルドステロンの役割(まとめ)

PA患者で手術群と薬物 (SPL) 群の間には心血管合併症 (心筋梗塞、脳卒中、血行再建術、持続性不整脈) の発生率に差がない<sup>36)</sup>、また両群間で4年後の左室容量の減少に差がない<sup>37)</sup>、との報告がある。本邦でも両治療法による長期予後に及ぼす効果の比較が必要である。

#### おわりに

PAの成因として最近APAで発見されたいくつかのチャンネル・イオンの遺伝子変異が注目されている。PA診療ガイドラインは一般医家に対してPAがcommon diseaseであることを啓発できた意義は大きい。PA診療のアップデートを現行のガイドラインに沿って、スクリーニング、機能確認検査、局在・病型診断、治療の選択の順で、現在の課題と今後の展望を解説した。またPAでの臓器障害発症のメカニズムにリスクホルモンとしてのアルドステロンの重要性を我々の研究成果を中心に解説した。

#### 文 献

- 1) Funder JW, Carey RM, Fardella C, 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
- 2) Gomez-Sanchez CE : Channels and pumps in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : 1152 – 1156, 2014
- 3) Choi M, Scholl UI, Yue P, et al : K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331 : 768 – 772, 2011
- 4) Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, et al : Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nature Rev Endocrinol* 9 : 104 – 112, 2013
- 5) Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al : Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nature Genet* 45 : 440 – 444, 2013
- 6) Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, et al : Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nature Genet* 45 : 1055 – 1060, 2013
- 7) Lenzini L, Caroccia B, Campos AG, et al : Lower expression of the TWIK-related acid-sensitive K<sup>+</sup> channel 2 (TASK-2) gene is a hallmark of aldosterone-producing adenoma causing human primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : E674 – 682, 2014
- 8) Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al : Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 2296 – 2305, 2010
- 9) Nanba K, Tsuiki M, Sawai K, et al : Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 1567 – 1574, 2013
- 10) Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al : Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Med* 16 : 67 – 74, 2010
- 11) Doi M, Satoh F, Maekawa T, et al : Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : E257 – 262, 2014
- 12) 日本高血圧学会 : 高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014), 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編集, 120, 2014
- 13) Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, et al : Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 52 : 1749 – 1755, 2006
- 14) Taylor PJ, Cooper DP, Gordon RD, et al : Measurement of aldosterone in human plasma by semiautomated HPLC-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 55 : 1155 – 1162, 2009
- 15) Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, et al : The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens* 28 : 1892 – 1899, 2010
- 16) Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, et al : Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 1688 – 1694, 2012
- 17) Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al : Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 136 : 1227 – 1235, 2004
- 18) Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, et al : Primary



- hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg* 141 : 497 – 502, 2006
- 19) Stewart PM, Allolio B : Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol* 72 : 146 – 148, 2010
  - 20) Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al : The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 1606 – 1614, 2012
  - 21) Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al : An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 63 : 151 – 160, 2014
  - 22) Minami I, Yoshimoto T, Hirono Y, et al : Diagnostic accuracy of adrenal venous sampling in comparison with other parameters in primary aldosteronism. *Endocr J* 55 : 839 – 846, 2008
  - 23) Küpers EM, Amar L, Raynaud A, et al : A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 3530 – 3537, 2012
  - 24) Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM, et al : Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 60 : 431 – 436, 2012
  - 25) Rossitto G, Regolisti G, Rossi E, et al : Elevation of angiotensin-II type-1-receptor autoantibodies titer in primary aldosteronism as a result of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 61 : 526 – 533, 2013
  - 26) Mulatero P, di Cella SM, Monticone S, et al : 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 881 – 889, 2012
  - 27) Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al : Evaluation of the sensitivity and specificity of <sup>11</sup>C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 100 – 109, 2012
  - 28) Amar L, Azizi M, Menard J, et al : Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 56 : 831 – 838, 2010
  - 29) Bertagana X, Pivonello R, Fleseriu M, et al : LCI699, a potent 11  $\beta$  -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : 1375 – 1383, 2014
  - 30) Dietz JD, Du S, Bolten CW, et al : A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension* 51 : 742 – 748, 2008
  - 31) Yoshimoto T, Hirata Y : Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J* 54 : 359 – 370, 2007
  - 32) Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y : Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J* 56 : 553 – 559, 2009
  - 33) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. randomized aldactone evaluation study investigators. *New Engl J Med* 341 : 709 – 717, 1999
  - 34) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al : Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 348 : 1309 – 1321, 2003
  - 35) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al : Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New Engl J Med* 364 : 11 – 21, 2011
  - 36) Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al : Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 168 : 80 – 85, 2008
  - 37) Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al : Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 50 : 911 – 918, 2007