

高血圧におけるアルドステロン症の診断

柴田 洋孝^{*,**} 村井 彩乃^{**} 横田 健一^{**}
須田 徳子^{**} 小林佐紀子^{**} 栗原 勲^{**}
林 晃一^{**} 齊藤 郁夫^{*,**} 猿田 享男^{**}

はじめに

日本人の死亡原因では、悪性新生物に続いて心疾患、脳血管疾患が多く、心疾患と脳血管疾患による死亡者数の合計は悪性新生物とほぼ同程度であり、その基礎にある高血圧症は重要な要因となっている¹⁾。本邦では、高血圧症は約3500万人いることが報告されており、ほぼ国民の4人に1人が高血圧症である計算となる。2004年12月に高血圧治療ガイドライン2004²⁾が日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(委員長 猿田享男教授)により発表されたが、高血圧症のほとんどは原因が不明な本態性高血圧に分類される。一部に原因が明らかな二次性高血圧があるが、これはその早期の診断と治療により、高血圧の治癒ないしは軽減をはかることが可能であり、生涯の薬物療法を避けられることから医療経済的にも重要と考えられる。

二次性高血圧の頻度は欧米では高血圧外来の5-10%であり、多くは腎性高血圧(腎実質性および腎血管性高血圧)である。それに続いて、内分泌性高血圧があり、中でも副腎からのステロイドホルモン産生によるものが主であり、近年特に原発性アルドステロン症の頻度が急増していることが注目されている。原発性アルドス

テロン症(PA)とは、副腎皮質の腺腫または過形成病変から自律的にアルドステロンの過剰産生をおこす症候群であり、特徴的な身体所見は特になく、高血圧のみが唯一の症状であることから、積極的にスクリーニングを行うことにより、発見の頻度が増えていると思われる。近年、施設によっては高血圧患者の5-20%がPAであったという報告があり、その適切なスクリーニング・確定診断などの方法が重要と考えられる³⁻⁴⁾。

本稿では、PAのスクリーニング・確定診断・局在診断の方法につき、慶應義塾大学病院での現状と文献的考察を含めて概説する。

1. アルドステロンと心血管疾患

アルドステロンは、副腎皮質の球状層で産生される鉱質コルチコイドであり、腎臓の皮質集合管や腸管でNaの再吸収、K、Hの分泌を促進して、電解質や血圧調節に重要である。腎臓や腸管は古典的な上皮組織で、これらのイオン輸送を伴うが、心臓や脳などの非上皮組織においてもアルドステロンが様々な作用を持つことが示されている。アルドステロンは、核内受容体スーパーファミリーに属するミネラルコルチコイド受容体(MR)に結合して、標的細胞の

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 同医学部内科

細胞質から核内へ移行し、標的遺伝子上の MR 応答配列 (MRE) に二量体を形成して結合し、転写活性化に働く。

心臓において、アルドステロンが心機能を悪化させる方向にはたらいっていることが、いくつかの大規模臨床研究により示されている。一つは、RALES 研究 (randomized aldactone evaluation study)⁵⁾ であり、重症の心不全患者に MR 拮抗薬のスピロラクトンを低用量 (25 mg/day) 投与すると、心不全や心臓突然死が減少することが示された。また、EPHESUS 研究 (eplerenone post-AMI heart failure efficacy and survival study)⁶⁾ では、急性心筋梗塞後の患者に MR 拮抗薬のエプレレノン投与すると、心機能が改善することが示された。さらに、最近では非高血圧者においてもアルドステロン濃度と高血圧発症の頻度が相関することが示された⁷⁾。これらの結果はすべて、高アルドステロン血症は心機能の予後を悪化させる方向にはたらくことを示しており、非上皮組織の心臓における MR の活性化を抑制することが心血管疾患の予防につながる可能性が示された。

2. 原発性アルドステロン症 (PA) の疫学

PA は、高血圧を呈する患者の中で、0.5% といわれていたが、近年の諸外国の報告を考えると、PA は高血圧の 5-10% 程度存在

する可能性もあり、以前想定されていたよりも頻度が高いと考えられる^{3,4,8)}。PA が副腎原発性に自律性にアルドステロンを産生する疾患であることから、その早期診断は重要であり、特に片側性病変による PA を積極的に発見することにより副腎摘出術による改善が期待できることから重要と考えられる。したがって、まず第一に重要なことは高血圧症を呈する患者の中から PA のスクリーニングをして確定診断を行うことにある。第二に、PA の確定診断がついた患者の中から、片側病変か両側病変かの病型診断を行うことである。

最近、高血圧症の中における PA の頻度が増加している理由は、アルドステロン/レニン比 (ARR) を用いたスクリーニングが広く普及していることによると思われる^{3,4,8,9)}。PA は、副腎腫瘍からの自律的なアルドステロンの過剰産生が病因であり、その結果二次的にレニンの抑制をきたすことから、血漿 ARR が高値になることが予想される。実際、この比を用いたところ、明らかな低カリウム血症がない高血圧症の中に PA の疑いのある症例が多く存在し、またその中で PA と診断される症例が増えてきているというのが実情と思われる。ただし、施設により高血圧の専門外来か、一般内科外来かにより集まってくる対象が異なっていることから、割合の数値のみで一概に多いとは言い切れないことには注意が必要である (表 1)。

表 1 アルドステロン/レニン比 (ARR) により原発性アルドステロン症 (PA) が疑われ検査後に腺腫による PA であったと発表された頻度

発表者	検査された患者数 (n)	施設の特徴	ARR 閾値	ARR 陽性率 (%)	腺腫による PA (%)
Hiramatsu et al.	349	専門	40	7.4	2.6
Gordon et al.	199	専門	30	20.0	2.5
Lim et al.	495	一次医療	27	16.6	0.4
Nishikawa et al.	1020	専門	20	6.4	4.2
Fardella et al.	305	一次医療	25	9.5	0.3
Strauch et al.	403	専門	50	21.6	6.5
Stowasser et al.	300	専門	30	18.6	5.0
Mossoet et al.	609	一次医療	25	10.2	0

(文献³⁾より改変)

平成10年～15年にかけて慶應義塾大学病院で経験した副腎疾患患者数の年次変化は、PAが35%と最も多く、その次が非機能性副腎腫瘍(20%)、クッシング症候群(18%)、褐色細胞腫(11%)、プレクリニカルクッシング症候群(10%)、その他(6%)であった(図1, 2)。特に、最近では全副腎疾患の中でPAの占める割合が増えている。

3. PAのスクリーニング

通常、ARRにおけるレニンは血漿レニン活

性(PRA)が用いられていることが多く、血漿アルドステロン(ng/dl)/PRA(ng/ml/hr)の単位で計算して、20～25を超える時に、PAの可能性が高いとする報告が多いが、このcut-off値は施設により大きく異なっている^{3,4,8,10)}。一方、慶應義塾大学病院では、レニンが活性レニン濃度(ARC)を用いていることから、比率は血漿アルドステロン(pg/ml)/ARC(pg/ml)(AARR)で計算したものを用いている^{11,12)}。最終的に、本態性高血圧および各種副腎腫瘍、すなわち、PA、クッシング症候群、プレクリ

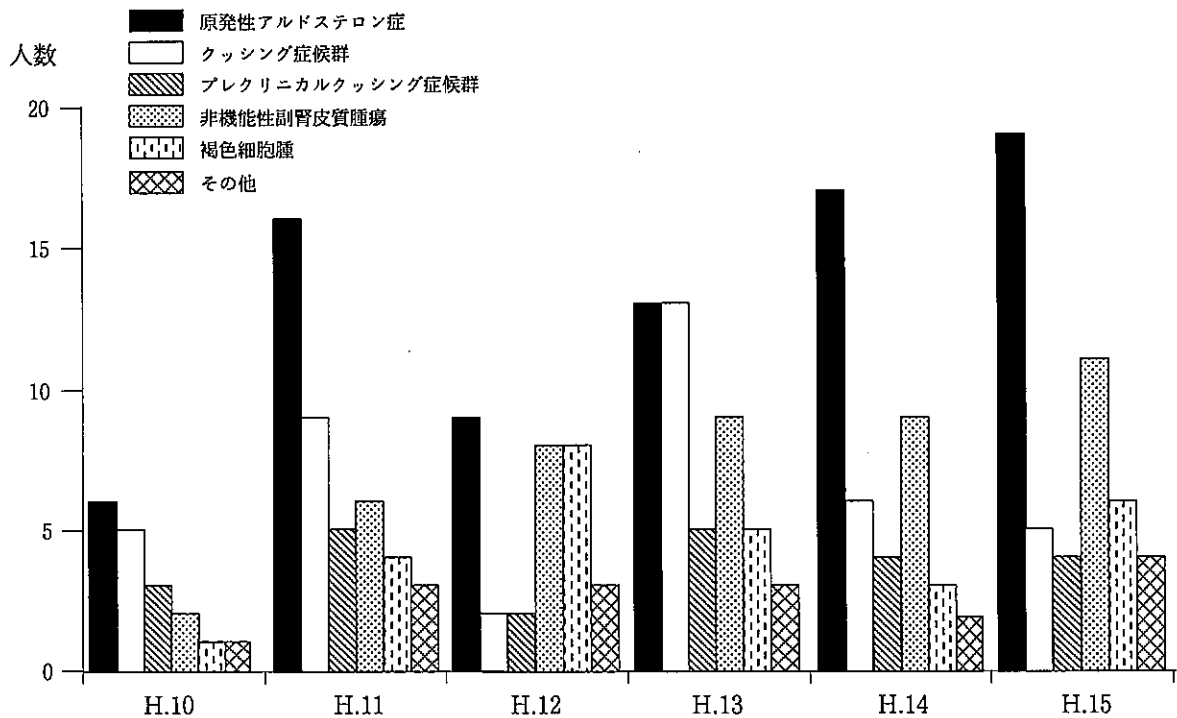


図1 当院における副腎疾患患者数の年次変化
平成10年～15年の6年間の各種副腎疾患の症例数の年次変化

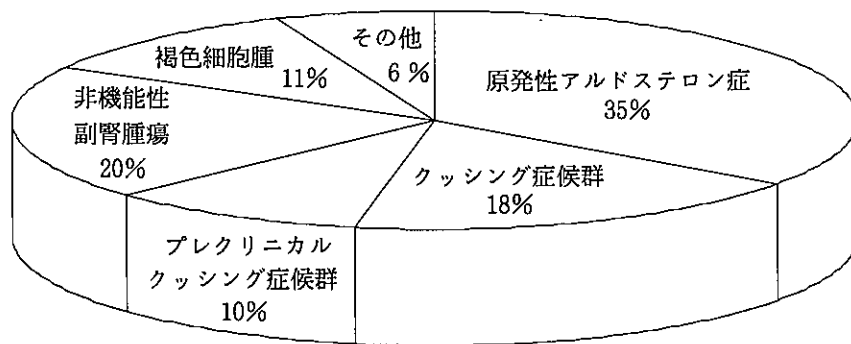


図2 平成10年～15年における当院での副腎疾患の内訳

ニカルクッシング症候群、非機能性副腎腫瘍、褐色細胞腫の症例に分けて、この AARR を計算して比較した結果、PA では 134.1 ± 14.1 とその他の疾患と比べて有意に高値を認めた (図 3)。さらに、この PA と診断するための cut-off 値を ROC 解析を用いて検討した結果、cut-off 値を 44 とした場合に、感度 100%、特異度 92%、陽性的中率 72%、陰性的中率 100%

であった。

一方、PA は自律的なアルドステロン産生があることが重要であるが、低レニン性本態性高血圧との鑑別が難しい (表 2)。したがって、血漿アルドステロン濃度 (PAC) も含めてスクリーニングすることにより、治療が早期に必要な PA 症例を効率的に発見できることが予想されることから、 $AARR > 44$ に加えて、 $PAC > 150$

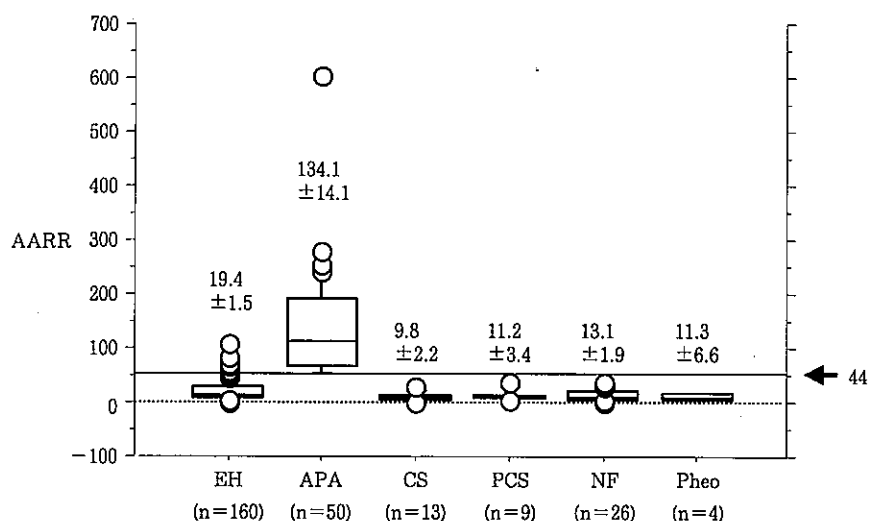


図 3 各種副腎腫瘍および本態性高血圧患者における血漿アルドステロン濃度 (pg/ml) / 活性レニン濃度 (pg/ml) 比 (AARR)

$AARR > 44$ による APA の診断は、感度 100%、特異度 92%、陽性的中率 72%、陰性的中率 100% であった。EH: 本態性高血圧, APA: アルドステロン産生腺腫, CS: コルチゾール産生腺腫, PCS: プレクリニカルクッシング症候群, NF: 非機能性副腎腫瘍, Pheo: 褐色細胞腫

表 2 腺腫による原発性アルドステロン症 (APA), 両側副腎過形成によるアルドステロン症 (BAH) および低レニン性本態性高血圧 (LREH) の特徴

	APA	BAH	LREH
年齢	中年	高齢	高齢
低 K 血症	しばしば	それほど多くない	稀
体内 Na 量	増加	正常	正常
立位に対する血漿アルドステロンの反応	低下	上昇	上昇
血漿レニン値	著明に低下	低下	低下
血漿アルドステロン濃度	著高	高値	正常
生食負荷によるアルドステロンの抑制	軽度	部分的抑制	完全抑制
手術効果	通常あり	稀	なし

(文献³⁾より改変)

pg/ml を合わせもつ症例をスクリーニングした場合を ROC 解析で検討すると、感度93%、特異度95%、陽性的中率80%、陰性的中率93%であった (図 4)。どちらがより優れたスクリーニングであるかは今後の症例の蓄積が必要であるが、特異度や陽性的中率の点からは「AARR>44かつPAC>150」の条件でスクリーニングするのは有用であることが示唆された。

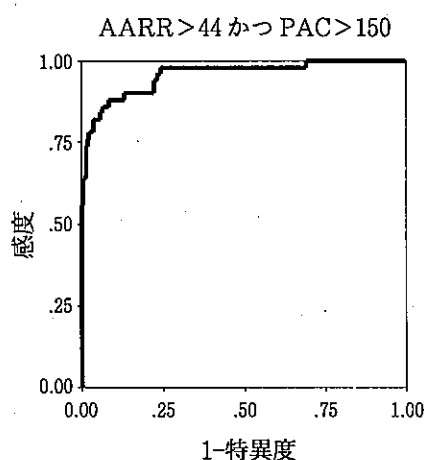


図 4 原発性アルドステロン症のスクリーニングにおける血漿アルドステロン濃度/活性レニン濃度比 (AARR) および血漿アルドステロン濃度 (PAC) の有用性

AARR>44 および PAC>150pg/ml を cut-off として原発性アルドステロン症をスクリーニングすると、感度93%、特異度95%、陽性的中率80%、陰性的中率93%、likelihood ratio 18.6 であった。

一方、ARR をスクリーニングに用いる問題点もいくつか指摘されている。まず第一に、血漿アルドステロン、レニンの測定条件、すなわち、採血時の姿勢、加齢、塩分摂取量、採血時間、測定キット、降圧薬の内服などがあげられている。第二に、レニンに関して PRA か ARC のどちらがよいかの問題がある。当院では ARC を平成 7 年から用いているが、ARR の cut-off 値が世界的に PRA であることから比較できない問題があり、ARC を用いての AARR の cut-off 値の設定が必要である。第三に、スクリーニングの対象に関して、高血圧

症の全例に対して行うか、あるいは初診高血圧、治療抵抗性の高血圧、副腎腫瘍を伴う高血圧などにしぼって行うべきかの問題がある。最近の Bussolengo study⁹⁾ では、高血圧者の約38%が AARR \geq 32 であったことが示されており、PA であるか否かは別問題として AARR 高値の高血圧者における割合は以前予想されたよりもかなり高率である可能性が示唆されている。これらに対する明確な答えは現状では不明であり、各施設での検討と cut-off 値の設定が必須と思われる。

4. PA の確定診断

PA のスクリーニングにより、PA 疑い例が出現した時は、確定診断を要する。当院では、経口食塩負荷試験とフロセミド立位レニン刺激試験を施行している。経口食塩負荷試験では、食塩 10-12g/day の食事摂取を 3 日間行い、3~4 日目の 24 時間蓄尿中のアルドステロン、Na, クレアチンを測定し、尿中アルドステロンの有意の抑制を認めないことを利用している。一方、フロセミド立位レニン刺激試験では、フロセミド 40mg を静脈注射し、2 時間立位状態の後の血漿レニンの有意な活性化を認めないことを利用している。

ROC 解析で検討すると、経口食塩負荷試験の際の 4 日目朝の 24 時間尿中アルドステロン >12 μ g/day, 尿中 tetrahydroaldosterone (THAld) >41 μ g/day を cut-off 値とすると PA の確定診断が可能であることが示された (図 5)。その際、尿中アルドステロンの場合の感度82%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率79%、尤度比>10 であったが、尿中 THAld の場合は、感度89%、特異度73%、陽性的中率85%、陰性的中率79%、尤度比 3.3 であり、尿中アルドステロン用いる方が特異度が高いことから確定診断には優れていることが示

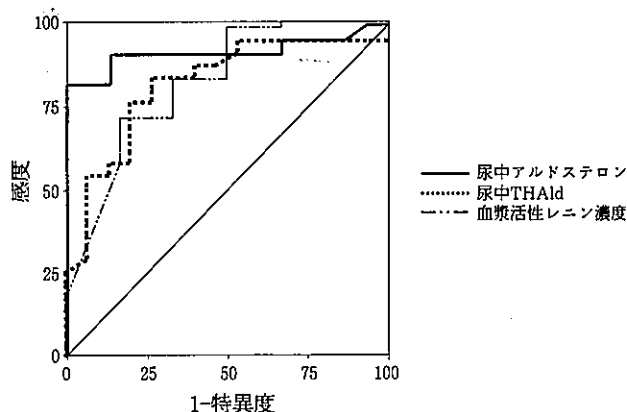


図5 原発性アルドステロン症の確定診断法としての経口食塩負荷試験およびフロセミド立位レニン刺激試験における cut-off 値の検討

経口食塩負荷試験における24時間尿中アルドステロン濃度 (—), 24時間尿中 tetrahydroaldosterone (-----), および、フロセミド立位レニン刺激試験における血漿活性レニン濃度 (ARC) (.....) の cut-off 値につき、ROC 解析により検討した。

経口食塩負荷試験における24時間尿中アルドステロン $>12 \mu\text{g}/\text{day}$ で感度82%, 特異度100%, 尿中 tetrahydroaldosterone (THAld) $>41 \mu\text{g}/\text{day}$ で感度89%, 特異度73%, フロセミド立位レニン刺激試験における120分後 ARC $<3.3 \text{pg}/\text{ml}$ で感度71%, 特異度83%であった。

された。一方、フロセミド立位レニン刺激試験では、2時間後の ARC $<3.3 \text{pg}/\text{ml}$ を cut-off 値とすると PA の確定診断が有用であることが示され、感度71%, 特異度83%, 陽性的中率97%, 陰性的中率25%, 尤度比 4.3 であった (図5)。

PA の確定診断の方法としては、カプトプリル負荷試験による血漿アルドステロン濃度の抑制が、PA ではみられないのを用いる方法の報告もある。また、生理的食塩水負荷試験は、前述の経口食塩負荷試験と同じ原理であるが、2時間に4リットルの生理的食塩水の点滴静注を行う急性の容量負荷であることから、高齢者や心機能が低下している症例には行えないという欠点がある。

PA の確定診断法の問題点としては、副腎偶発腫瘍の鑑別診断の目的には全例に行うことが可能であるが、副腎腫瘍が存在しない症例では

どのような症例に対して行うかが問題となる。また、PA の中でも両側性副腎過形成による特発性アルドステロン症では、アルドステロン産生がレニン-アンジオテンシン系に依存していることから、経口食塩負荷や生理的食塩水負荷試験で鑑別できない症例もあると思われる。また、低レニン性本態性高血圧と特発性アルドステロン症の鑑別においては、いかなる内分泌負荷試験を行っても鑑別できない gray zone が存在すると思われる。

5. PA の局在診断

PA の局在診断の方法には、副腎 CT スキャン、フロセミド立位試験、副腎シンチグラム、尿中 18-hydroxycortisol¹³⁾、副腎静脈サンプリング (AVS) がよく行われる。副腎 CT スキャンや MRI は、腫瘍径が 6 mm 以上であれば検出可能であるが、それよりも小さい微小腺腫や過形成の検出は難しい場合が多く、腫瘍陰影を認めなくても病変がないとは限らない。次に、フロセミド立位試験は、レニン-アンジオテンシン系を活性化した時に、アルドステロン産生腺腫の場合には典型的には血漿アルドステロンが低下するのを利用した方法であるが、この方法による腺腫か過形成かの鑑別能は高くない。次に、¹³¹I-adosterol 副腎皮質シンチグラムは、非侵襲的検査によりステロイド産生能を知ることができる検査である。しかし、シンチグラムは腫瘍の大きさに依存した検査であり、1.5 cm 以下の腫瘍は、機能していても検出されない可能性が高いので、全般的な有用性は高くない。しかし、当院では、CT スキャンで 1 cm 以上の片側副腎腫瘍と反対側の正常副腎像が確認された症例に対して、機能的な裏付けのためにシンチグラムを施行しており、一致した結果がでた場合には、そのまま片側副腎摘出術を施行してほぼ全例正しく診断されてい

る。また、尿中 18-hydroxycortisol は、コルチゾールがアルドステロン合成酵素 CYP11B2 により変換されたハイブリッドステロイドである。アルドステロン産生腺腫では、局所で当ステロイドが産生されて高値になることが当院例で示されている。しかし、本検査は特殊検査であることと、腺腫の診断のための補助検査としての位置づけと考えられている。当院例での検討では表 3 に示すように、AVS が非常に有効であり、PA の局在診断の gold standard と考えられる。また、副腎シンチグラムは、副腎の機能のみならず、大きさに依存して集積を認める弱点があるが、副腎 CT スキャンで片側腫瘍を検出した時の、機能的な確認の目的に用いた場合には特異度 100%、陽性的中率 100% であり、PA 全例に行うのではなく、片側病変が強く疑われる PA 症例に施行すれば非常に有用な検査法であることが示唆された (表 3)。

前述の手順で PA のスクリーニングおよび確定診断を行った後は、副腎の片側病変か両側病変かを鑑別するのが重要である。すなわち、片

側病変の時のみ、手術による副腎摘出術の適応となり、高血圧の治療または軽減が期待されるからである。当院での診断フローチャートは図 6 のように行っている。

まず、腹部 CT スキャンや MRI による画像診断で副腎を確認する。この際に、明らかな片側性の低吸収性副腎腫瘍を認める場合は、手術適応の可能性が示唆される。しかし、CT スキャンの解像度が径 6 mm 程度以上であることから、それより微小な腫瘍は検出されない。そこで、¹³¹I-adosterol 副腎シンチグラムを施行して、機能的にも CT スキャンや MRI で検出した腫瘍のみがステロイド産生を行っているかを確認し、これが一致した場合にはそのまま片側副腎摘出術に進んでよいと思われる。しかし、CT スキャンや MRI でどちらの副腎も正常の場合、あるいは片側または両側に微小結節を認める場合などは、局在が明らかでないことから、AVS の適応となる。この時は、腫瘍陰影が不明瞭または微小結節の場合なので、副腎シンチグラムの有用性はあまり高くなく、両側の副腎

表 3 副腎片側病変の診断における予測能

検査法	sensitivity	specificity	PPV	NPV	LR
副腎 CT スキャン Single macroadenoma	89	75	97	43	3.6
フロセミド立位試験 Decrease in PAC	18	83	88	14	1.1
副腎シンチグラム Unilateral uptake	61	100	100	13	>10
尿中18-OH-F >0.2mg/gCr	83	89	96	62	7.5
副腎静脈サンプリング					
lateralized ratio ≥ 4	88 (95)	71 (86)	95 (98)	50 (75)	3.0 (6.8)
contralateral ratio < 1	93 (95)	100 (100)	100 (100)	70 (78)	>10
lateralized/contralateral ratio > 3	93 (98)	71 (86)	93 (98)	63 (86)	>10

PPV : positive predictive value, NPV : negative predictive value, LR : likelihood ratio,
PAC : 血漿アルドステロン濃度, 18-OH-F : 18-hydroxycortisol

静脈および下大静脈血中のアルドステロン、コルチゾールの測定により局在診断が可能となる。さらに、副腎からのステロイド分泌は間歇的であり、カテーテル挿入時のストレスの影響による偽陽性、偽陰性を避けるために、末梢静脈より ACTH を bolus で静脈投与して、コルチゾール産生を人為的に活性化した状態で、左右のアルドステロン濃度を比較するのが有効であるとの報告が多く、当院でも多くの症例で ACTH 負荷副腎静脈サンプリング (ACTH-AVS) を施行している (図7)。

AVS は前述のように局在診断の gold standard と考えられる反面、問題点もあげられる^{14, 23)}。すなわち、技術的に必ずしもどの施設でも施行可能ではなく、また施行してもその判定基準の問題があり、また施行する症例の適応も施設により異なっている。当院では、図6に

示すように PA の確定診断がついている症例で、CT スキャンで両側副腎腫瘍を認める場合、微小結節を片側または両側に認める場合、および両側副腎とも正常所見の場合には必ず施行している。言い換えると、CT スキャンで明らかな片側副腎腫瘍を認め、副腎シンチグラムで機能的にも一致した所見を認めた場合は AVS を施行せずに手術可能と考えている (表4, 図6)。

次に、ACTH 負荷の必要性であるが、論理的には検査中のストレスやステロイドホルモンがそもそも間歇的に分泌されるという性質を考えると、ACTH 負荷で行う方が適していると考えられる。しかし、当院例を retrospective に検討すると、ほとんどの症例で ACTH 負荷なしの基礎値で局在診断が可能となっている。しかし、中には ACTH 負荷によりはじめて局在が明らかになる症例もあったことから、可能

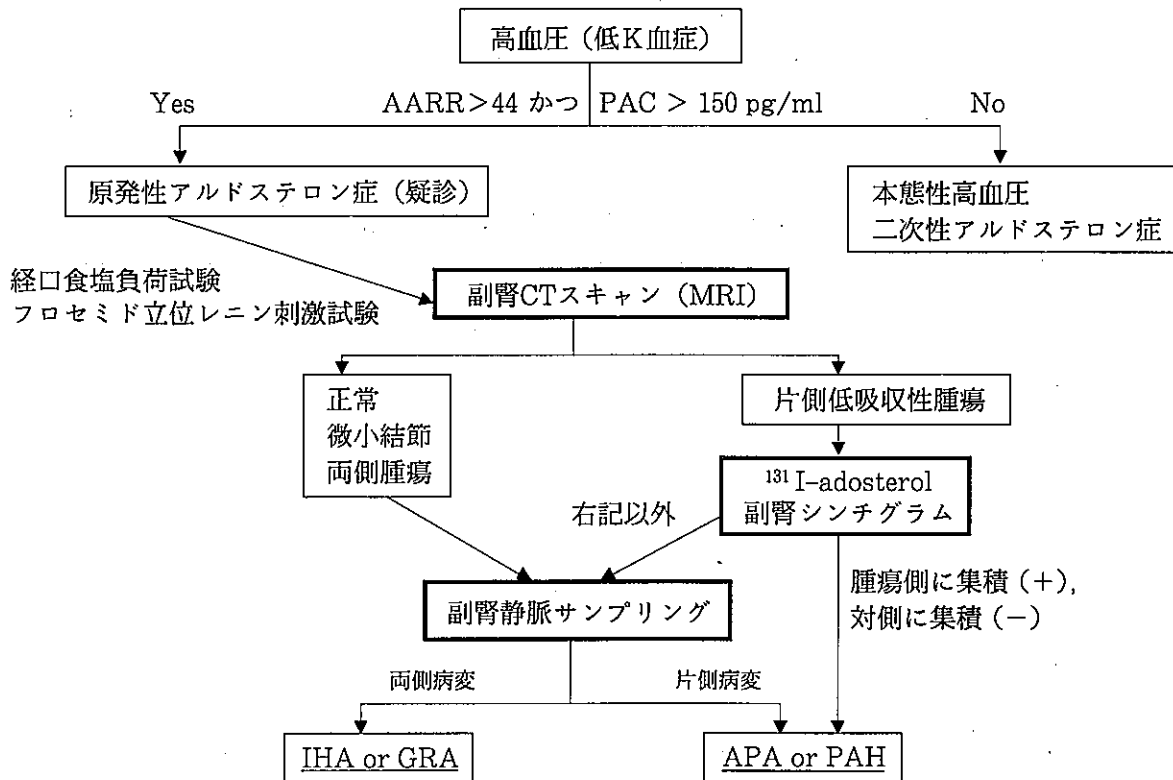
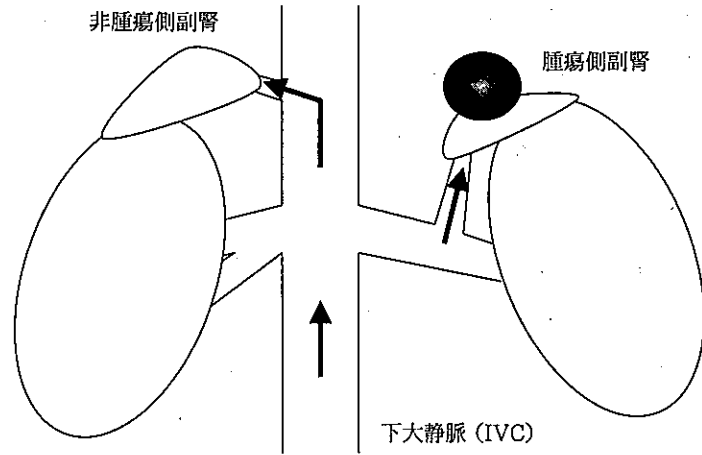


図6 原発性アルドステロン症のスクリーニング・確定診断・局在診断のフローチャート

IHA：特発性アルドステロン症 (両側性副腎過形成), GRA：グルココルチコイド反応性アルドステロン症, APA：アルドステロン産生腺腫, PAH：原発性副腎過形成 (片側),

な限り ACTH 負荷で AVS を施行することが重要であると考えられる。

また, AVS の判定基準としては色々な意見があるが, 当院では各副腎静脈, 下大静脈血中のアルドステロン (A) およびコルチゾール (C) を測定して, A/C 比の左右差 (lateralized ratio) が 4 倍以上, または非腫瘍側の A/C 比が下大静脈 A/C 比より小さい (contralateral ratio < 1) 場合に, 片側病変と評価可能である (図 7)。諸外国の報告を表 5 にまとめたが, lateralized ratio は 4-5 以上, contralateral ratio < 1 はかなり共通した見解である¹⁴⁻²²⁾。副腎静脈中アルドステロンの絶対値は当然末梢血中より高値となり, 腫瘍側副腎静脈中の基準



$$\begin{aligned} \text{lateralized ratio} &= \text{腫瘍側副腎静脈 (A/C)} / \text{非腫瘍側副腎静脈 (A/C)} \geq 4 \\ \text{contralateral ratio} &= \text{非腫瘍側副腎静脈 (A/C)} / \text{IVC (A/C)} < 1 \end{aligned}$$

図 7 副腎静脈サンプリングによる片側病変, 両側病変の鑑別のための指標

左右の副腎静脈 (腫瘍側・非腫瘍側), 下大静脈 (IVC) において, アルドステロン (A) とコルチゾール (C) 濃度測定を行い, A/C 比を計算し, lateralized ratio ≥ 4 , contralateral ratio < 1 により腫瘍側副腎の局在が可能である。

表 4 副腎静脈サンプリングの適応と評価基準

<p>適応：原発性アルドステロン症の診断確定後, 副腎 CT スキャンにおいて</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側副腎腫瘍を認める場合 2. 片側または両側に微小結節を認める場合 3. 正常の場合 (副腎腫瘍を認めない) <p>* 片側の低吸収性副腎腫瘍を CT スキャンで認める場合は, ¹³¹I-adosterol 副腎シンチグラムで腫瘍側に一致した集積を認め, 対側の集積抑制を認めれば APA として手術適応を考える。しかし, シンチグラムでそれ以外の所見を認める場合にはサンプリングを考慮する。</p> <p>評価基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下大静脈 (IVC) のアルドステロン (A) / コルチゾール (C) 比 2. 左副腎静脈の A/C 比 3. 右副腎静脈の A/C 比 <p>を比較して,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) lateralized ratio ≥ 4, contralateral ratio < 1 の時は, A/C 比高値側の片側副腎病変と判定する (APA または PAH)。 2) IVC A/C 比と比べて, 両側の副腎静脈 A/C 比とも高値を示す場合には, 両側副腎病変と判断する (IHA または GRA)。
--

Lateralized ratio : (一側副腎静脈 A/C 比) \div (対側副腎静脈 A/C 比), 左右副腎のアルドステロン産生能の比率の指標。

Contralateral ratio : (健側副腎静脈 A/C 比) \div (下大静脈 A/C 比), 健側副腎のアルドステロン産生能の抑制の指標。

値の設定は理論的には不可能と思われ、当院では A/C 比を用いた判定を行っている。

おわりに

二次性高血圧としての PA のスクリーニング・確定診断・局在診断について当院例と諸外国との比較をしながら概説した。PA は高血圧症の中で以前よりも多く潜んでいる可能性はかなり高いと思われる。したがって、高血圧のみが臨床症状である本症を 1 人でも多く発見するには、血漿アルドステロン、レニンを測定して AARR によりスクリーニングを広く行うことが重要と考えられる。

総括

1. 高アルドステロン血症は、高血圧症や心血管疾患の発症、進展と関連があり、健康診断などで高血圧者を対象に広く検査する価値は高い。
2. 二次性高血圧の中で、原発性アルドステロン症は以前想定されていたよりも高頻度で見つかっている。
3. 原発性アルドステロン症を高血圧症の中から積極的にスクリーニングすることにより、

高血圧の治癒ないし軽減が可能である。

4. 原発性アルドステロン症のスクリーニングには、血漿アルドステロン/活性レニン濃度比 >44 および血漿アルドステロン濃度 >150 pg/ml を用いると有用である。
5. 原発性アルドステロン症の疑いのある症例に対して、経口食塩負荷試験による確定診断は必要である。経口食塩負荷 3 日後の 24 時間尿中アルドステロン >12 $\mu\text{g}/\text{day}$ の時に本疾患の確定診断が可能である。
6. 原発性アルドステロン症の確診例に対して、CT スキャン、MRI などの画像診断に加えて、ACTH 負荷副腎静脈サンプリング (ACTH-AVS) がその局在診断には最も有用である。
7. ACTH-AVS は、技術的問題、適応、判定基準などに問題があり、現状では明らかな片側副腎病変に対しては副腎シンチグラムによる機能診断が一致すれば、AVS を施行せずに副腎摘出術の適応と考える。しかし、その他の場合には AVS を施行して局在診断を行うべきである。
8. ACTH-AVS を施行した際は、左右の副腎静脈および下大静脈中のアルドステロン、

表 5 原発性アルドステロン症の病型診断のための副腎静脈サンプリングの判定基準

報告者	ACTH loading	判定基準
Doppman et al. ^{14,15)} (米国)	250 μg bolus +4-6 $\mu\text{g}/\text{min}$ div.	lateralized ratio ≥ 5 , ipsilateral ratio > 5
Magill et al. ¹⁶⁾ (米国)	50 $\mu\text{g}/\text{hr}$ div.	lateralized ratio > 4 , contralateral ratio < 1
Phillips et al. ¹⁷⁾ (米国)	250 μg bolus +0.5 pg/hr div.	lateralized ratio > 4 , contralateral ratio < 1
Rossi et al. ¹⁸⁾ (イタリア)	Basal state only	lateralized ratio > 2
Young et al. ¹⁹⁾ (米国)	5 IU/hr div.	lateralized ratio $> 4-5$, contralateral ratio < 1
Gomez-Sanchez ²⁰⁾ (米国)		lateralized ratio > 5 , conralateral ratio < 1
Espiner et al. ²¹⁾ (ニュージーランド)	1.25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ div.	lateralized ratio > 3 , contralateral ratio < 1
Stowasser et al. ²²⁾ (オーストラリア)		ipsilateral ratio > 2 , contralateral ratio < 1

コルチゾールの比率から計算する lateralized ratio ≥ 4 , contralateral ratio < 1 の際に、片側病変の診断が可能である。

謝 辞

本稿の執筆にあたり、多くのご協力を頂いた、慶應義塾大学医学部泌尿器科 村井 勝教授、中川 健専任講師、同医学部中央臨床検査部内分泌 本間桂子先生、太田敦美先生、同医学部放射線科 栗林幸夫教授、久保敦司教授、橋本統専任講師に深謝いたします。

文 献

- 1) 財団法人厚生統計協会：国民衛生の動向2004年, p. 41-65, 2004
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 高血圧治療ガイドライン2004. ライフサイエンス出版, 2004
- 3) Kaplan NM: The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 22: 863-869, 2004
- 4) Mulatero P, et al: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1045-1050, 2004
- 5) Pitt B, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-717, 1999
- 6) Pitt B, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321, 2003
- 7) Vasan RS, et al: Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 351: 33-41, 2004
- 8) Gordon RD: The challenge of more robust and reproducible methodology in screening for primary aldosteronism. *J Hypertens* 22: 251-255, 2004
- 9) Olivieri O, et al: Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4221-4226, 2004
- 10) Ferrari P, et al: Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens* 22: 377-381, 2004
- 11) 柴田洋孝, 他: 原発性アルドステロン症診断における ACTH 負荷副腎静脈サンプリング法の適応, 意義および評価基準. 東京女子医科大学雑誌, 73: 463-469, 2003
- 12) 柴田洋孝, 他: 原発性アルドステロン症診断の臨床的パスと ACTH 負荷副腎静脈サンプリングの意義. 東京女子医科大学雑誌, 74: 591-595, 2004
- 13) 柴田洋孝, 他: 原発性アルドステロン症における尿中 18-ヒドロキシコルチゾール 日本内分泌学会雑誌, 78 (Suppl 1): 80-83, 2002
- 14) Doppman JL, Gill JR Jr.: Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 198: 309-312, 1996
- 15) Doppman JL, et al: Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: reliability of CT. *Radiology* 184: 677-682, 1992
- 16) Magill SB, et al: Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1066-1071, 2001
- 17) Phillips JL, et al: Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4526-4533, 2000
- 18) Rossi GP, et al: Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1083-1090, 2001
- 19) Young WF Jr.: Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 144: 2208-2213, 2003
- 20) Moneva MH, Gomez-Sanchez CE: Pathophysiology of adrenal hypertension *Semin Nephrol* 22: 44-53, 2001
- 21) Espiner EA, et al: Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3637-3644, 2003
- 22) Stowasser M, et al: High rate of detection of

primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. J Hypertens 21: 2149-2157, 2003

23) Young WF Jr, et al: Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 136: 1227-1235, 2004