

原発性アルドステロン症に関する最近の進歩

大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授 柴田 洋孝

はじめに

現在、わが国の成人の4人に1人は高血圧であり、脂質異常症や糖尿病と並んで心血管疾患のリスクとなる common disease である。高血圧症の約90%は原因が特定できない本態性高血圧症であり、原因が特定できるのは約10%の二次性高血圧であり、原発性アルドステロン症 (PA) はその中の代表的な内分泌性高血圧である。PA は元来、高血圧症の約0.5%に見つかるまれな疾患と考えられたが、アルドステロン／レニン比の導入と国内外の診療ガイドラインが作成されて現在では高血圧症の約5%～15%を占める common disease となった。

本邦では日本内分泌学会¹⁾、日本高血圧学会²⁾から、米国では米国内分泌学会 (The Endocrine Society)³⁾から発表されている。日本内分泌学会からは2009年に診療ガイドライン、2016年に「わが国のPAの診療に関するコンセンサスステートメント」⁴⁾が発表され、日本高血圧学会からは、2009年にJSH2009、2014年にJSH2014²⁾が発表された。米国内分泌学会からは2008年に初版が発表され、2016年に改訂された³⁾。

本稿では、米国内分泌学会のPA診療ガイドラインの改訂の視点からPA診療の現状と将来について概説したい。

1. 原発性アルドステロン症の治療意義

食塩を過剰に摂取するとレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制し、血漿アルドステロン濃度 (PAC) が低下するが、食塩を過剰に摂取してもPACが十分に低下しない場合には原発性アルドステロン症 (PA) が疑われる。PAは高血圧患者の5～10%が合併し、食塩摂取量の増加に伴い血圧が上昇する食塩感受性高血圧となり、利尿薬を含む3種類の降圧薬でもコントロールできない治療抵抗性高血圧を呈する例が多い。そのために、PAでは脳血管疾患、虚血性心疾患、心房細動などの不整脈、末梢動脈疾患などの合併症が、本態性高血圧患者より3～5倍多い。片側病変によるPAでは副腎摘出術により完治する症例も多く、早期にPA患者を発見し適切な治療を行うことが重要である。

2. 原発性アルドステロン症の診断アルゴリズム

1) スクリーニング検査

日本内分泌学会^{1,4)}、日本高血圧学会²⁾および米国内分泌学会³⁾はPA診断・治療に関するガイドラインを制定しており、いずれもスクリーニング、確定診断検査、サブタイプ診断の3つのステップで診断を進めた後に治療を開始することを推奨している。

(1) スクリーニングの対象

スクリーニング対象はガイドラインによって若干異なるが、日本内分泌学会⁴⁾、高血圧治療ガイドライン(JSH2014)²⁾では医療経済的な観点から160/100mmHg以上の高血圧患者を対象とし、米国内分泌学会では150/100mmHgとJSH2014より幅広いスクリーニングを推奨している³⁾。

さらに、米国内分泌学会ガイドラインでは、睡眠時無呼吸症候群やPA患者の第一度近親者の高血圧患者の2つが加えられた³⁾。これは、睡眠時無呼吸症候群とPAの重複例が多いことや、睡眠時無呼吸症候群の重症度がスピロラクトン投与により改善したという報告に基づいている。また家族性高アルドステロン2型は、病因遺伝子は不明であるが、PA全体の7%程度を占めることから、PA患者の第一度近親者に高血圧患者がいる場合も対象に加えられた。

(2) スクリーニングの注意点

高血圧患者の中からPA患者が以前より明らかに高率に発見されるようになった契機は、低カリウム血症ではなく、アルドステロン/レニン比(ARR)を導入するようになったためである。アルドステロン/レニン比はガイドラインにより単位の表記が異なるため、注意が必要である。

日本では血漿アルドステロン濃度(PAC)の単位をpg/mLを用いているが、米国ではng/dLが多い。また、ARRは分母の低レニンにより容易に高値を示すことから、低レニン性低アルドステロン症による偽陽性の対策として、日本高血圧学会のJSH2014では、ARR>200に加えてPACの絶対値(PAC>120pg/mL)も規定している。

ただし、PACは降圧薬の服用により変動するため^{1,4)}、併用薬剤の影響を考慮する必要がある。米国内分泌学会では、ARRの実数を明記することを避けて、200~400以上とした。ARR>200を用いるとスクリーニング陽性率は10%(大半が両側性副腎過形成)、ARR>400を用いると5%(大半が片側性腺腫)の可能性が高いことが付記された(図1)。

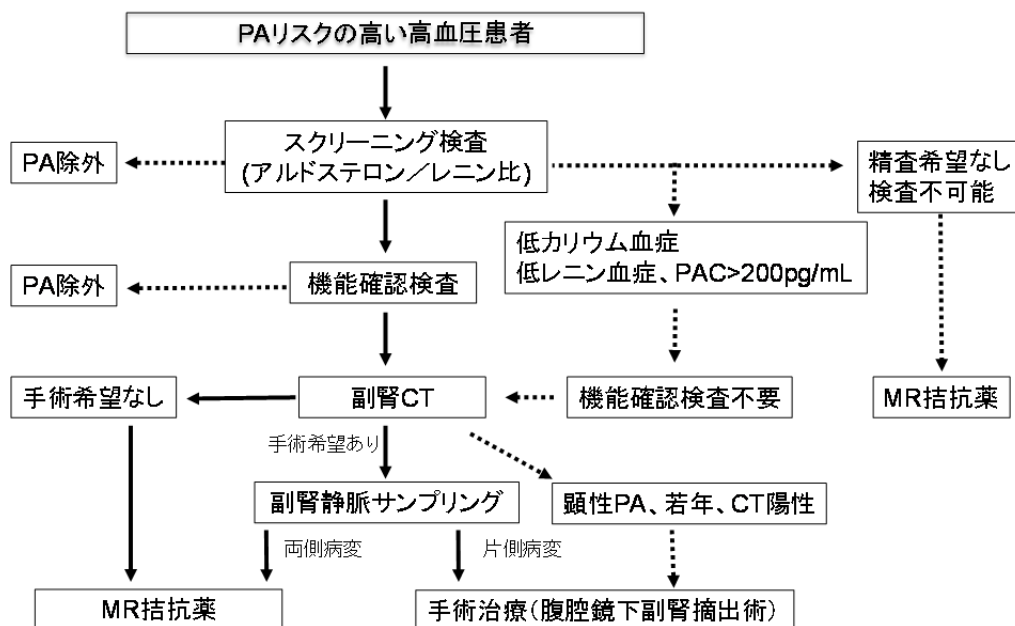


図1 原発性アルドステロン症の診断・治療アルゴリズム(米国内分泌学会)³⁾

2) 確定診断検査

第2段階の機能確認検査は、スクリーニング対象者の確定診断のために行われ、アルドステロンの抑制試験が中心である。日本内分泌学会^{1,4)}は、2種類以上が陽性の場合にPAとしているが、日本高血圧学会²⁾、米国内分泌学会³⁾は、少なくとも1種類以上が陽性であればPAとしている。日本と米国では本ステップで行う検査が一部異なり、また陽性と判定するカットオフ値も異なるが、各検査の性能の優劣についてのエビデンスはない。

なお、今回の米国内分泌学会の改訂³⁾では、機能確認検査は必ずしも全症例で必要ではなく、ARR高値(特に>1000)、PAC>200pg/mL、低カリウム血症など明らかなPA所見が認められる場合は省略も可能であるとされた。本ステップは、アルドステロンの自律的産生を確認することが目的であり、「確定診断検査」の位置づけであるが、実際には本態性高血圧などの「除外診断」として行われていることから、低カリウム血症や著明なPAC高値を示す明らかなPA症例には不要であることが追加され、合理的な改訂が加えられた。

3) サブタイプ診断検査

第3段階では、副腎静脈サンプリングなどによってPAのサブタイプを判定する。PAの大半の症例は、片側性のアルドステロン産生腺腫（30%～40%）と、両側副腎過形成による特発性アルドステロン症（60%～70%）に分類される。アルドステロン産生腺腫の腫瘍径は10mm以下の小さな例が多く、5mm以下の腫瘍はCTで検出できない。また、剖検例の検討から、40歳以上の症例では、加齢に伴って非機能性副腎腫瘍が増えることが示されている。したがって、CTのみを用いたサブタイプ診断は困難であり、副腎静脈サンプリングがサブタイプ診断のgold standardとされるが、高度な技術を必要とし、片側・両側病変の評価基準が標準化されていないために判定が難しい例もある。PAの2つのサブタイプは臨床像が通常大きく異なっており、アルドステロン産生腺腫では重症の高血圧、PAC高値、低カリウム血症を示す例が多く、両側性副腎過形成では軽症例が多い。

また、明らかな低カリウム血症、PAC>200pg/mL、35歳以下の若年例で、CTにて腫瘍径10-20mm程度の片側性の低吸収性副腎腫瘍を認める場合は、副腎静脈サンプリングを省略して片側性副腎摘出術を行っても良いというオプションが加えられた（図1）。

また、スクリーニング陽性となったPAが疑われる患者の中には、無症状や多忙などのために機能確認検査やAVSを希望しない患者も実際には多い。その結果、これらの暫定的にPAが疑われる高血圧患者に対して、PAの治療が行われず心血管疾患の発症が抑制できないことが危惧される。今回の米国内分泌学会の改訂ガイドラインでは、PA未確定であっても、公衆衛生的観点からミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬の投与による降圧治療を推奨しており、PA患者の心血管イベント抑制を目的とした管理基準に改訂された³⁾（図1）。

3. 原発性アルドステロン症に対するMR拮抗薬の有用性

PA治療の目的は、血圧をコントロールし、最終的には心血管疾患などの罹患率、さらには死亡率を低下させることである。PA治療では血圧低下に加え、アルドステロン過剰の抑制が重要であり、そのためにはアルドステロン受容体MRの阻害が有用である。PA患者では副腎摘出後の血圧低下が期待できるが、手術をしない患者では、Ca拮抗薬などの併用を含むMR拮抗薬の投与が有効である。現在、MR拮抗薬はエプレレノンとスピロノラクトンの2種類が臨床で使用されている。スピロノラクトンは、強力なMR拮抗作用を有するが、アンドロゲン受容体への拮抗、プロゲステロン受容体の刺激

作用があるため、女性化乳房などの副作用が懸念される。

一方、エプレレノンはスピロノラクトンに比べて **MR** 拮抗作用は弱いが、**MR** への選択性が高く、性ホルモン受容体への影響が少ないため、スピロノラクトンに特有の副作用は認められないのがメリットである。スピロノラクトンは代謝物の半減期が 10 時間以上と長いために分 1 投与でよいが、エプレレノンの半減期が 4~6 時間と短いために、PA 患者に対しては分 2 投与が有効である。選択的 **MR** 拮抗薬のエプレレノンは、副作用も少なく、PA 患者にも有効であるが、アルドステロン分泌過剰が著明な症例では **MR** 阻害の力価が弱いのが欠点である。今後は **MR** に高親和性で高選択性な **MR** 拮抗薬の開発が期待され、数種類は現在第 3 相治験が進行中である^{5,6)}。

4. 原発性アルドステロン症の病因に関する知見

PA はほとんど遺伝しないと*いわれていたが*、近年、PA の遺伝的な病因が明らかになってきた。胚細胞変異による 3 種類の家族性高アルドステロン症 (FH) の存在が示された。FH-1 は、PA の数%を占めるまれな病型で、ACTH で制御されるコルチゾール合成酵素 CYP11B1 プロモーター領域とアルドステロン合成酵素 CYP11B2 のハイブリッド遺伝子が副腎皮質束状層に異所性発現により発症する。そのため、デキサメタゾンで ACTH を抑制するとアルドステロンが抑制される。FH-2 は PA の約 7%と比較的多いタイプで染色体 7p22 と関連するが病因遺伝子は不明なタイプである。実際は片側アルドステロン産生腺腫や両側性副腎過形成のいずれもあり、病因不明ながら第一度近親者に PA が多発する。

一番最近発見された FH3 型は、非常に頻度が低い病態であるが、小児に多く、副腎から非常に大量のアルドステロンが分泌される。この家系では K^+ チャンネルの *KCNJ5* 遺伝子に異常が認められる。*KCNJ5* 遺伝子に異常があると K^+ チャンネルが Na^+ チャンネルに変異し、 Na^+ が細胞内へ流入し、結果的に Ca^{2+} が流入して脱分極するため、アルドステロンが産生され続ける。FH-3 は両側副腎が著明に腫大し、著明なアルドステロン過剰を示すために両側副腎摘出術が推奨されている。

孤発例のアルドステロン産生腺腫の成因として、チャンネル遺伝子などの体細胞変異が多いことが最近示されている (図 2)。FH-3 と同じ *KCNJ5* 遺伝子の体細胞変異がある例が日本人のアルドステロン産生腺腫の約 60~80%を占めており、女性、若年、低カリウム血症などの臨床的特徴があることが示されたが、術前には予測できないのが問題である。この他にも、 Na^+/K^+ -ATPase (*ATP1A1*) , Ca^{2+} -ATPase (*ATP2B3*) ,Voltage-gated Ca^{2+} チャンネル Cav1.3

(*CACNA1D*) などの体細胞変異も示されており「チャンネル病」としてとらえられるようになった。

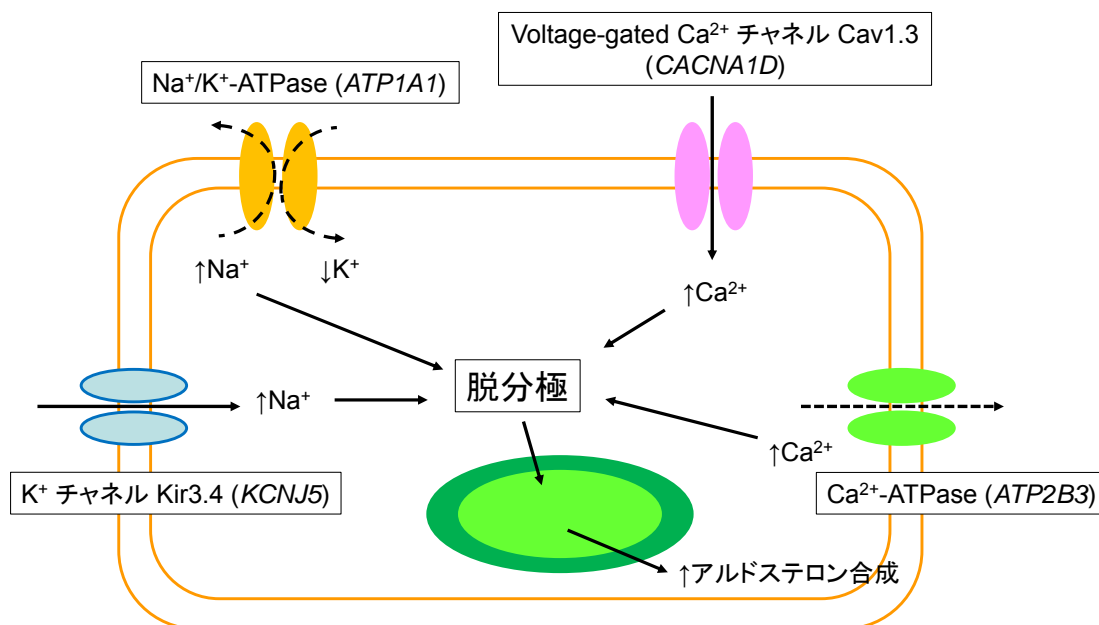


図2 イオンチャンネルの遺伝子変異による原発性アルドステロン症
K⁺チャンネルKir3.4, Na⁺/K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPaseの不活性化変異およびCa²⁺チャンネルCav1.3の活性化変異はいずれも、副腎皮質球状層細胞の脱分極を惹起して、アルドステロン合成亢進を起こし、アルドステロン産生腺腫の約70%はいずれかの体細胞変異に起因する。

さらに、正常副腎においてアルドステロン産生をする CYP11B2 陽性細胞の免疫組織学的および次世代シーケンスを用いた遺伝的解析により、アルドステロン産生腺腫の発生に関わる仮説が提唱されている。正常副腎におけるアルドステロン産生は、アンジオテンシンⅡや高カリウム血症によりアルドステロン産生を行う「Foci」と呼ばれる細胞群と、球状層から束状層外層にアルドステロンを自律的に産生する細胞群「アルドステロン産生細胞集塊 aldosterone-producing cell clusters (APCCs)」の2種類が存在する⁷⁻⁹⁾(図3)。

最近、正常副腎や剖検副腎の球状層細胞ではこれらのイオンチャンネルの体細胞変異を認めたという報告はない。一方、APCCsではアルドステロン産生腺腫組織に認められる *CACNA1D* および *ATP1A1* 遺伝子変異を認めたが、*KCNJ5* 変異は認めなかった。この結果から、APCCsはアルドステロン産生腺腫の発生母地であり、APCCsが加齢と共に両側正常副腎皮質に増加

するという報告もふまえると、PAで両側性PAが多いのは自然歴として理解されやすく、そういう中でAPCCsが*KCNJ5*変異を獲得するとアルドステロン産生腺腫に分化する可能性が推測されるが、今後さらに検証していく必要がある。

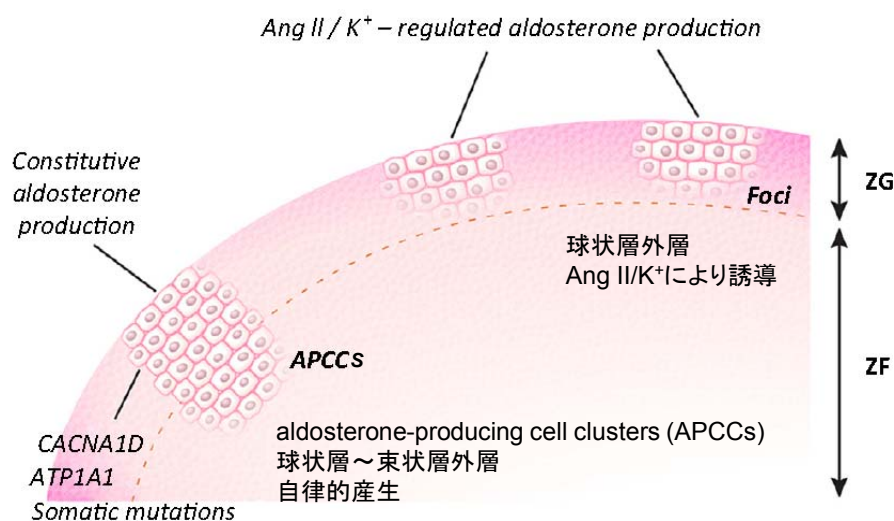


図3 正常副腎における2種類のアルドステロン産生細胞⁹⁾
 “Foci”は球状層に認めるCYP11B2陽性細胞群で、アンジオテンシンIIや高カリウム血症によりアルドステロン産生が誘導される。一方、“APCCs”は、球状層～束状層外層にかけて認めるCYP11B2陽性細胞群で、アルドステロンの自律的産生を認め、*CACNA1D*や*ATP1A1*遺伝子変異を認めることがある。

5. 原発性アルドステロン症診療のアンメットニーズ

PA診療は進歩してきたが、アンメットメディカルニーズは依然として多い。第一に、シンプル、安価、安全な機能確認検査の開発が挙げられる。オーストラリアから提唱されている座位生理食塩水負荷試験は、臥位より正診率が高いことが示されている。これは臥位ではアルドステロン濃度の上昇が抑制され、偽陰性になりやすいためと考えられる³⁾。

第二には、迅速ホルモン検査の開発である。最近では外来で直接レニン濃度、アルドステロン濃度の迅速同時測定システムが広まりつつあり、スクリーニングの結果が初診時にわかるのは有用である。また、AVS施行時に血管

造影室で迅速にコルチゾール測定結果がわかるシステムが開発され、その場で AVS 検査の成功の有無がわかる¹⁰⁾。

第三に、今後の PA 患者数の増加を考えると、サブタイプ診断として AVS の代替検査の開発が必要である。患者にとっても侵襲が少なく、入院の必要のない検査が望ましい。現在、さまざまな体外診断薬、機器などが開発されている。

第四に、アルドステロン産生腺腫で次々に発見されている *KCNJ5* などの体細胞変異の臨床的意義を多施設共同研究により解明し、尿中の *exosome* から *KCNJ5* などの体細胞変異を術前に検出するシステムの確立が期待される。

第五に、新たな MR 拮抗薬の登場である^{5,6)}。前述の通り、米国内分泌学会のガイドラインでは、スクリーニングで陽性であっても精査を希望しない患者に MR 拮抗薬の投与を推奨している。現在はエプレレノン、スピロノラクトンの 2 剤のみであるが、今後異なる特徴を持つ新薬の登場が望まれる。

おわりに

すべての診療ガイドラインは最初に作成された後、実臨床にあてはめて用いられていくうちに *pitfall* や *clinical pearl* が見えてきて改訂される。PA の診療ガイドラインも米国で 8 年前に作成されて以降、多くの家庭医、専門医が経験していく中で、今回の改訂版は検査や病因の進歩に加えて、PA 患者の管理に重点がおかれるようになった。もはや希少な内分泌疾患ではなく、高頻度な *common disease* となった PA の診療の質をさらにブラッシュアップしていくためには、日本発の AMED 多施設共同研究 (JPAS 研究など) でクリニカルクエスチョンに対するエビデンスを創出していくことが重要である。

【引用文献】

- 1) 西川哲男ら：原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-、日本内分泌学会雑誌 86 卷 Suppl.: 1-19, 2010
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会:日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014:ライフサイエンス出版株式会社、東京、2014、115-130.
- 3) Funder JW, et al.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101: 1889-1916, 2016
- 4) 日本内分泌学会臨床重要課題「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」
http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/PrimaryAldosteronism-top.html
- 5) Gomez-Sanchez EP:Third-generation Mineralocorticoid Receptor Antagonists: Why Do We Need a Fourth? J Cardiovasc Pharmacol 67: 26-38, 2016
- 6) Bakris GL, et al.: Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 314: 884-894, 2015
- 7) Nishimoto K, et al.: Adrenocortical Zonation in Humans under Normal and Pathological Conditions. J Clin Endocrinol Metab 95: 2296-2305, 2010
- 8) Nishimoto K, et al.: Aldosterone-stimulating Somatic Gene Mutations Are Common in Normal Adrenal Glands. Proc Natl Acad Sci USA 112: E4591-E4599, 2015
- 9) Lalli E, et al.: Local Control of Aldosterone Production and Primary Aldosteronism. Trends Endocrinol Metab 27: 123-131, 2016
- 10) Yoneda T., et al.: Impact of New Quick Gold Nanoparticle-Based Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 101: 2554-2561, 2016