

原発性アルドステロン症診療の進歩

横浜労災病院 西川 哲男*

緒言

原発性アルドステロン症 (PA) は副腎からのアルドステロン過剰分泌が原因となるが、外科的処置で治癒が期待できる二次性高血圧である。PA は、Conn が 1954 年最初の症例を発見して高血圧の 20% を占める頻度の高い疾患と報告した (1)。しかし、追跡研究から 1% も満たない特殊な稀少疾患と考えられ Conn のいう 20% を占める高血圧の原因病態ではないと信じられて来た。しかし、低カリウム (K) 血症を示す症例から初めて本疾患をスクリーニングするのが常識であったが、1994 年オーストラリアの Gordon が低カリウム血症の有無にかかわらず紹介高血圧患者の約 9% が PA であると発表し (2)、その発表以降は血漿アルドステロン濃度 (PAC) と血漿レニン活性 (PRA) の同時測定によるスクリーニングを行うと、高血圧の 10% 前後を占める頻度の高い疾患である事が明らかにされた。

その後、高血圧に占める PA の頻度の高いこと、低カリウム血症は PA ではむしろ稀な所見であることが明らかになり、現在では「PA は頻度が高く診断の難しい疾患」であることが明らかになってきた (3)。そこで、本稿では、PA のスクリーニング法、確定診断法、局在診断法、治療法、合併症等を中心に解説する。同時に、最近公表された米国並びに本邦の PA 診療ガイドラインの特徴と相違点についても概説する。

頻度および病態

高血圧に占める PA の頻度を表 1 に示したが、3.2~21.7% の頻度で本疾患が存在している (3)。対象症例の選択法やスクリーニング法でその頻度が異なると考えられるが、いずれにせよ高血圧に占める本疾患は、決して稀ではない (2)。また、PA は必ずしも低カリウム血症を示さない為、臨床的に高血圧のみが特徴で、その存在を疑わないかぎり診断に至らない。高血圧症例にて低レニン性高アルドステロン血症患者を対象に自律性アルドステロン産生分泌の有無で確定診断する。

米国内分泌学会の PA ガイドラインでは、高血圧の重症度でその頻度別に記載しており、特に治療抵抗性高血圧に潜む PA の頻度が高い事を報告している (4)。

* : 院長、日本内分泌学会原発性アルドステロン症検討委員会 委員長

表 1. 原発性アルドステロン症の頻度

Authors(year)	Subjects	Screening test	Confirmatory test for diagnostic examination	Prevalence of PA
Gordon <i>et al.</i> (1994)	199 hypertensive patients referred to hypertension unit	ARR>30 seated for 5 min medication was continued	FST	8.5%
Komiya <i>et al.</i> (1996)	741 hypertensive patients			4.2%
Lim <i>et al.</i> (2000)	495 hypertensive patients referred to hypertension unit	ARR>27 sitting for 10 min medication was stopped	FST and salt loading test	9.2%
Fardella <i>et al.</i> (2000)	305 hypertensive patients referred to hypertension unit	ARR>50 and PAC>16 ng/dl sitting for 15 min	FST	9.5%
Loh <i>et al.</i> (2000)	350 hypertensive patients	ARR>20 and PAC>15 ng/dl seated for 15 min medication was continued	Salt loading test	4.6%
Rossi <i>et al.</i> (2002)	1065 hypertensive patients referred to hypertension unit	postcaptopril ARR>35 seated for 90 min	Saline loading test	6.3%
Strauch <i>et al.</i> (2003)	402 moderate to severe hypertensives referred to hypertension unit	ARR>50		19%
Mulatero <i>et al.</i> (2004)				
Mulatero <i>et al.</i>	7343 hypertensive patients referred to hypertension unit	ARR>40 and PAC>15 mg/dl	Saline loading test	8%
Young <i>et al.</i>	1112 hypertensives	ARR>20 and PAC>15 mg/dl	Salt loading test	10.8%
Stowesser <i>et al.</i>		ARR>30	FST	21.7%
Loh <i>et al.</i>	3850 patients	ARR>20	Saline loading test	4.6%
Nishikawa & Omura (2000), Omura <i>et al.</i> (2004)	1020 hypertensives visiting general outpatient clinic	PAC>12 ng/dl and PRA<1.0 ng/ml/h rested in spine position for 30 min without medication	Captopril-challenge test & ACTH-AVS	5.4% ~ 6.0%
Williams <i>et al.</i> (2006)	346 mild to moderate hypertension	ARR>25 and PAC>8 ng/dl	Urinary aldosterone excretion	3.2%

Summarized data by Mulatero *et al.* (2004) gives results which were collected from various countries.

ARR: aldosterone-renin ratio; PRA: plasma renin activity; PAC: plasma aldosterone concentration;

FST: fludrocortisone-suppression test.

(文献 3 より引用)

PA を病型分類すると、1)片側性副腎腺腫 (aldosterone producing adenoma: APA)、2)癌腫 (aldosterone producing carcinoma: APC)、3)両側副腎過形成 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA)、4)片側性副腎過形成 (unilateral adrenal hyperplasia: UAH)、5)片側副腎性多発微小結節 (unilateral multiple adrenal micronodules: UMN)、6)両側性副腎腺腫 (bilateral aldosterone producing adenomas: bil-APAs)、7)糖質コルチコイド反応性アルドステロン症 (glucocorticoid suppressive hyperaldosteronism: GSH)である。

我々の検討からは (3)、片側病変が 70~80%を占めているので、病変側の同定を正確に行った後に、外科的処置で治癒に導く事が可能である。いずれの病型でも低レニン性高アルドステロン血症性高血圧を示し、副腎病変の同定には副腎静脈採血を行う。アルドステロン過剰分泌が片側性か両側性かを確認する。片側副腎病変であればその摘出を、両側病変では抗アルドステロン剤などによる薬物療法を行う。過剰アルドステロン血症による心血管傷害の発症進展を防ぐ必要があるので、早期診断治療が必要である。

対象症例-どのような患者を対象にスクリーニングするとよいか？

PA のガイドラインにて、米国内分泌学会 (Endo) (4) では“PA を検出するには、難治性の中等症から重症の高血圧、低カリウム血症を示す高血圧、副腎腫瘍が発見されている高血圧、家族歴に PA のある患者、若年で脳血管障害の既往を持つ高血圧患者を中心にスクリーニングすべき”と記載している (表 2)。これらの症例で、aldosterone to renin ratio (ARR) の測定を推奨している。

表 2. 米国内分泌学会ガイドラインによる原発性アルドステロン症の頻度

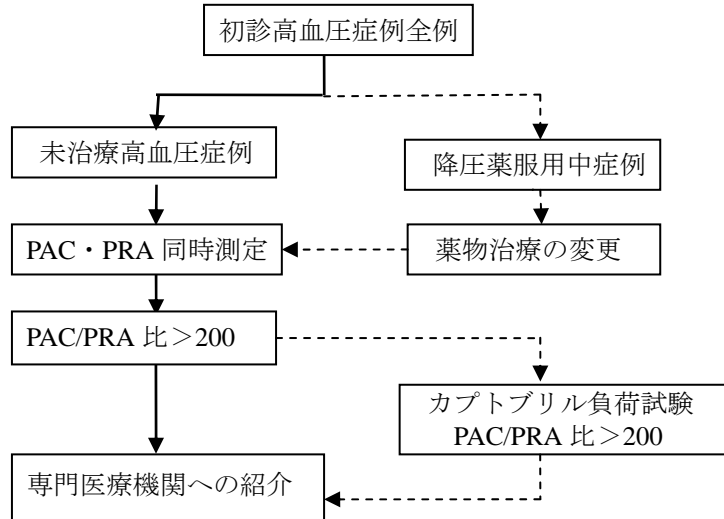
1. 中等度~重度高血圧	全ての高血圧	: 6.1%
	ステージ 1 (軽度)	: 2% (BP 140~159/90~99)
	ステージ 2 (中等症)	: 8% (BP160~179/100~109)
	ステージ 3 (重度)	: 13% (BP>180/110)
2. 治療抵抗性高血圧 3 剤降圧剤治療中で BP>140/90		17~23%
3. 低 K 血症高血圧 (利尿剤投与中も含む)		頻度不詳
4. 高血圧を示す副腎偶発腫		2% (1.1~10%)

(文献 4 より引用)

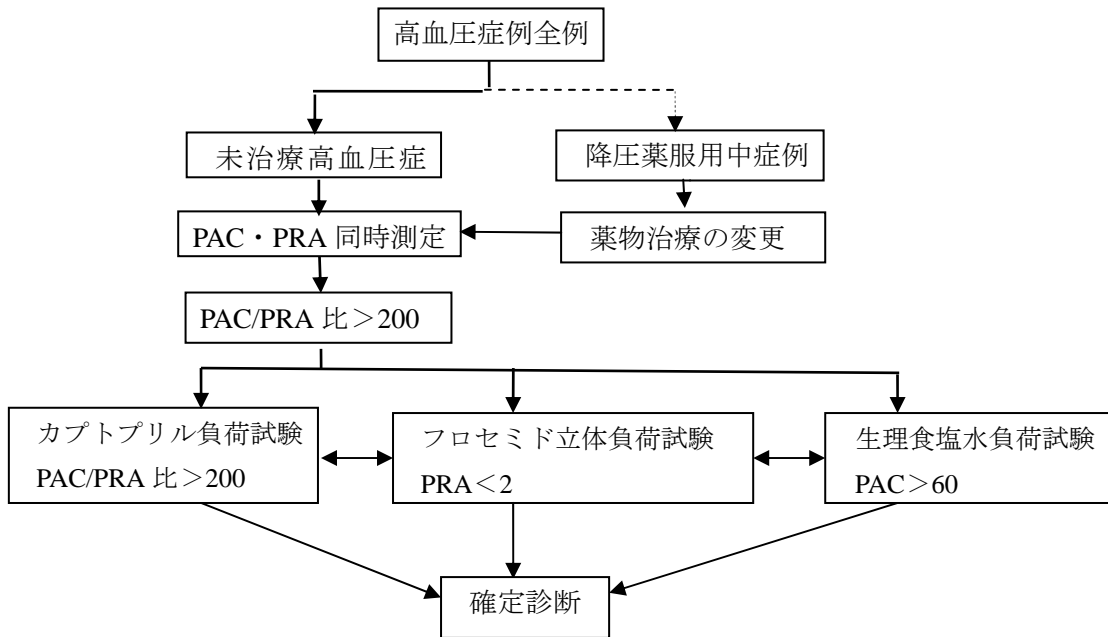
一方、日本内分泌学会 (JES) (5) では、“病院の一般内科外来を受診する高血圧患者に占める PA 頻度が 10%前後とされる現状では、少なくとも専門医療機関においては、高血圧であれば本疾患を念頭におき、高血圧症全例を対象とし積極的に PRA、PAC を測定する (図 1)”とされている。

図 1. 原発性アルドステロン症診断の手引き

1. 一般医家向け



2. 専門医療機関向け（スクリーニングと確定診断）



本邦では、約 4,000 万人もの高血圧患者がいる中、高齢化社会を迎える今日、認知症、片麻痺や運動制限をもたらす心血管障害が増加している現状をふまえ積極的な本疾患の早期診断が望まれる。介護を要する病人の増加や数多くの合併症を併発する高齢症例の急激な増加は医療経済の破綻をもたらす。上記を予防するために高血圧全例に PRA、PAC の測定を行い、積極的に PA を診断する質の高い降圧療法が望まれる。

原発性アルドステロン症のスクリーニング法

従来から本疾患の特異的な所見と考えられていた低カリウム (K) 血症を示す患者の割合は 0~18%と低いことが示され、低カリウム血症では PA を診断することはできないことが明らかになってきた (3)。そして最近の低 K 血症を必要条件とせず、血漿アルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration: PAC)と血漿レニン活性(plasma renin activity: PRA)の組み合わせ、あるいはアルドステロン/レニン比(aldosterone-renin ratio: ARR)で高血圧患者をスクリーニングすると良い。

我々の検討では、高血圧症 1,020 例の内、PRA 1.0ng/mL/hr 未満、PAC 12.0ng/dL 以上の条件を満たした症例は 119 例であった (6)。もし、降圧薬内服中でスクリーニングしたい場合には、 β 遮断剤以外は PRA を亢進させるので、その状態でも低レニン血症 (PRA が 2~3ng/ml/hr 以下)であれば本症を疑う (但し、70 歳を越える高齢者では健常者でも低レニン血症となる)。各種降圧剤の PRA、PAC への影響に関して表 3 にまとめた。

報告者により ARR のカットオフ値は異なる (表 4) (7)。Fardella (8) らは ARR とともに PAC の絶対値もカットオフ値に追加して判断すると確実なスクリーニングになると報告している。Tanabe ら (9) は、PRA、PAC、ARR の再現性について検討した結果、一回の採血のみで正常域か PA とすべき値かの鑑別をするには困難であると報告した。

JES (5) では表 1 に示した $ARR > 200$ でスクリーニングするよう推奨している。

表 3. 降圧薬による血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度への影響

- | |
|---|
| <p>1) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker :ARB),
アンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor :ACE inhibitor)
血漿レニン活性 (PRA) 増加、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 低下のため、アルドステロン・レニン比 (ARR) は低下する (偽陰性の危険)。
なお、$PRA \geq 1.0ng/ml/hr$ であれば薬剤中止後に再検査を行う。</p> <p>2) β 遮断薬
PRA 著明低下、PAC 低下のため、ARR は増加する (偽陽性となる)。
2 週間以上内服中止してからスクリーニングする。</p> <p>3) Ca 拮抗薬
PRA 増加、PAC 不変~低下のため、ARR は低下する (偽陰性の例も生じる)。</p> <p>4) 利尿薬、アルドステロン拮抗薬
PRA 増加、PAC 増加であるが、PRA の増加が PAC の増加を上回るため、ARR は低下する (偽陰性の危険)。利尿薬とアルドステロン拮抗薬は ARR への影響が最も大きい
ため、6 週間以上内服中止してからスクリーニングする。</p> |
|---|

表 4. 原発性アルドステロン症スクリーニングの為の ARR 値の比較

研究者	年号	ARR カットオフ値 ng/dL per ng/mL per hour	感度(%)	特異度(%)
Brown	1996	72		
Fardella	2000	50	58.6	66.6
		50 + serum aldosterone > 16ng/dL	44.8	100 (99.9)
Gallay	2001	100		
Gordon	1993	30		
Gordon	1994	30		
Hamlet	1985	25		
Hiramatsu	1981	40	100*	96.5-98.1*
Kumar	1994	40		
Kreeze	1999	25		
Lazurova	1999	27		
Lim	1999	27		
Lim	2000	27		
Loh	2000	20		
Mosso	1999	25~50		
Rossi	1998	7	98*	87*
		9	80*	92*
		11	80*	95*
		14	72*	96*
		18	72*	97.5*
		36	64*	99*
Schwartz	2000	30		

* 腺腫例のみで、両側過形成はのぞく

(文献7より引用・改変)

原発性アルドステロン症の確定診断法

JES (5) のガイドラインでは、機能確認検査法としては、“スクリーニング検査陽性の場合、アルドステロンの自律性分泌を証明する機能確認検査を実施する。フロセミド立位負荷試験はこれまで最も一般的であったが、身体的負担が少なくなく、感度、特異度がやや劣る。カプトプリル負荷試験の特異性は若干低い感度は優れており、簡便なため外来でも実施可能である。近年、欧米で汎用される生理的食塩水負荷試験は感度、特異度に優れるが、検査時間が長く、心・腎機能低下例では適さない。少なくともひとつ以上の検査を実施後、次の

病型・局在診断を行う。”と記載されている。一方、最近我々は、簡便な負荷試験として迅速 ACTH 試験で確定診断を行っている (10)。

JES (5) では、1) 一般医家向けでは、“PRA、PAC 測定時の採血条件をあまり厳格に規定することなく、初診高血圧症全例で積極的に PRA、PAC を測定する事”としている点に特徴がある。“PA が疑われた症例を専門医療機関にそのまま紹介あるいは、カプトプリル負荷試験を行い PA の可能性が高くなった症例を専門医療機関に紹介する”ようガイドラインは、推奨している。2) 専門医療機関向けでは、高血圧症全例を対象とし、「高血圧治療ガイドライン 2009」(日本高血圧学会) に沿って、他の二次性高血圧の除外診断の一部として PA スクリーニングを行う。少なくとも専門医療機関においては、高血圧であれば本疾患を念頭におき、高血圧症全例を対象とし積極的に PRA、PAC を測定するよう強調している (図 1)。そして確認検査はカプトプリル負荷試験だけではなく、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験、フロセミド立位試験を加え総合的に原発性アルドステロン症を診断する”と記載されている (表 5)。

表 5. 各種確定試験

【カプトプリル負荷試験】

- (1) 30 分安静臥位で (または座位) 採血
- (2) カプトプリル (12.5 mg) 4 錠 (=50 mg) を服用
- (3) 60 (90) 分後に安静臥位 (または座位) で採血
- (4) 判定: 服用後の PAC/PRA 比 >200 (または PAC/ARC 比 >40、または PAC >120pg/ml)

【フロセミド立位負荷試験】

- (1) 30 分安静臥位で採血
- (2) フロセミド 40 mg 静注
- (3) 2 時間立位 (歩行可) を維持して座位で採血
- (4) 判定: 負荷後 PRA <2.0ng/ml/hr (または負荷後 ARC <8.0pg/ml)

【生理食塩水負荷試験】

- (1) 30 分安静臥位で採血
- (2) 生理食塩水 2 リットルを 4 時間かけて点滴静注 (例: 午前 8 時から 12 時まで)
- (3) 4 時間後に安静臥位で採血を行う (負荷前採血の後、負荷後の採血の 30 分前までは、排尿時の歩行・移動は可)
- (4) 判定: 負荷後 PAC >60pg/ml (ダイナボット・リアキット II では、>8.5ng/dl)
- (5) 検査中は血圧値や自覚症状を観察し、無理をせず安全を優先すること
- (6) 負荷後のレニン抑制が十分でない場合、続発性アルドステロン症の可能性にも留意する

原発性アルドステロン症の病型分類（表 6）

原則的に、片側副腎からのアルドステロン過剰分泌が原因となっている場合は手術、両側副腎からのアルドステロン過剰分泌が原因の場合は内科治療が適応となる。両者の鑑別がその後の治療方針を決定するために重要となる。それらの PA の原因疾患の鑑別のために副腎静脈採血が必須である。なお、ACTH 非依存性クッシング症候群でコルチゾール過剰分泌部位診断にきわめて有効なアドステロール副腎シンチグラフィも PA でも行われるが、JES (5) のガイドラインでは、デキサメタゾン抑制 ^{131}I -アドステロールシンチは、下記を考慮のうえ必要な際に施行することを推奨している。すなわち、PA の局在診断としての精度は極めて低い事が知られている (11)。

表 6. 原発性アルドステロン症の病型分類

<p>I. 片側副腎病変</p> <ol style="list-style-type: none">1. アルドステロンの産生腺腫による原発性アルドステロン症 aldosterone producing adenoma (APA)2. 片側副腎過形成による原発性アルドステロン症 unilateral adrenal hyperplasia (UAH)3. 片側副腎多発微小結節性アルドステロン症 unilateral multiple adrenocortical micronodules (UMN)4. アルドステロン産生副腎癌 aldosterone producing carcinoma (APC) <p>II. 両側副腎病変</p> <ol style="list-style-type: none">1. 特発性アルドステロン症（両側副腎球状層過形成） idiopathic hyperaldosteronism (IHA)2. 両側アルドステロン産生腺腫による原発性アルドステロン症 bilateral aldosterone producing adenomas (bil-APAs)3. 原発性副腎過形成 primary adrenal hyperplasia (PAH)4. グルココルチコイド奏効性アルドステロン症 glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism (GSH) <p>III. その他</p> <ol style="list-style-type: none">1. 家族性アルドステロン症 familial hyperaldosteronism type I & II2. 異所性アルドステロン産生腫瘍 ectopic aldosteronism
--

PA の局在診断として実施する場合、デキサメタゾン内服にて内因性のコルチゾールおよび副腎性アンドロゲンの合成を抑制する必要がある。また、デキサメタゾン抑制なしでのアドステロールシンチは、コルチゾール産生腺腫（subclinical cushing 症候群など）の合併の診断の際に有用である。CT での副腎腫瘍の有無で局在診断を行うが、画像所見のみではその機能診断には至り得ないのは明らかである。

近年画像検査で偶然に発見される副腎偶発腫瘍が増加し、しかもその最多の疾患が非機能性副腎腺腫である。従って画像検査で発見された副腎腫瘍は必ずしもアルドステロンの過剰分泌の原因となっている訳ではない。さらに、CTなどの画像検査では検出不可能な径 6mm 以下のアルドステロン産生微小腺腫がアルドステロン産生腺腫の約半数をしめること (12)、また腫瘍病変のない片側副腎過形成である片側性副腎過形成 (13) や片側性多発副腎皮質微小結節 (14) などの新たな PA の原因疾患が知られるようになり、画像検査での腫瘍病変がアルドステロン過剰分泌部位と合致しないことが判明してきた。

さらに、副腎シンチグラフィーでのアドステロールの集積はアルドステロンの産生能ではなく副腎腺腫の大きさに依存すること (11) より、副腎静脈採血による機能的局在診断が注目を浴びるようになり、アルドステロン過剰分泌病変の部位確認のためのゴールドスタンダードとなっている。

ACTH 負荷副腎静脈採血法 (ACTH-loaded AVS) による確定診断

前述した通り、微小副腎病変による PA も数多く存在し、通常の CT 検査では副腎腫瘍や病変が判定出来ない症例もしばしば経験される。そこで、ACTH 負荷副腎静脈採血法 (ACTH-loaded AVS) で機能検査を行い、局在診断も容易に行えるようになってきた。その実施方法は、以下に示した通りである。可能な限りストレスを避け、カテーテル室に移動し出来るだけ静かに安静を保つようする。鼠径部より穿刺する。JES (5) のガイドラインでは、以下のように記載されている。

1. Seldinger 法で右大腿静脈にシース挿入する (左右同時採血を行なう場合は 2 本のシースを使用する)。左大腿静脈にガイドワイヤーをすすめ、左副腎用カテーテルを左大腿静脈から左外腸骨静脈へ進め、カテーテルの成形を行なう。
2. 左腎静脈から左副腎静脈へカテーテルをすすめ、少量の造影剤で造影を行ない左下横隔膜静脈、左副腎中心静脈と外側枝、左腎被膜静脈を再確認する。正確に左下横隔膜静脈合流部以遠で左副腎静脈外側枝合流部より手前の左副腎中心静脈へカテーテルの先端を挿入し、採血を行なう。このためにマイクロカテーテルを必要とする場合が多い。採血後少量の造影剤でカテーテルの先端位置を再確認する。
3. 大腿静脈血または末梢血 (あるいは腎静脈より遠位の下大静脈血) の採血を行う。
4. 右副腎用カテーテルを用いて、右副腎静脈へカテーテルを挿入する。少量の造影剤で右副腎静脈像を確認し採血を行ない、採血後少量の造影剤でカテーテルの先端位置を確認する。
5. 右副腎静脈にカテーテルを留置したまま、診断正確度を向上させるために合成 ACTH (酢酸テトラコサクチド: コートロシン[®]) 0.25mg を肘静脈ラインの 3 方活栓から投与する。ACTH 刺激後 15 分から 45 分後までに、右副腎

静脈、大腿静脈または末梢静脈（あるいは腎静脈より遠位の下大静脈）、左副腎静脈の採血を終了する。

6. カテーテル抜去後、穿刺部の圧迫止血を行なう。静脈血栓症予防の処置を行ない1時間床上安静とし、穿刺部位の止血を確認し安静解除を行う。

以上の採血の結果から、過剰アルドステロン分泌病変の判定基準は以下に示す。ACTH 刺激前の副腎静脈 PAC が 200ng/dl 以上であれば PA と診断可能であるが、一部の本態性高血圧症例で重複が認められ、通常の AVS では PA と確定診断出来ない症例が存在する。一方、ACTH 刺激後の PAC は、本態性高血圧症全例で 1,400ng/dl 以下であり、PA では 1,400ng/dl 以上であった (6, 14)。また、ACTH 負荷後の副腎静脈血中コルチゾール濃度は 200 μ g/dl 以上であることより、適切にカテーテルが挿入されているか否かの判定に AVS 中のコルチゾール定量が有用である。

最近では、迅速コルチゾール測定技術も進歩してサンプリング中に適正なカテーテル挿入が行えているか即座に判定できる時代になってきた。一方、絶対値を用いない判定基準もあり総合的な判定が必要でもある。

ACTH 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、 $\text{lateralized ratio} = (\text{高値側の副腎静脈 A/C 比}) \div (\text{低値側の副腎静脈 A/C 比}) \geq 2.6$ 場合、高値側の片側病変とする (15)。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、 $\text{contralateral ratio} = (\text{低値側の副腎静脈 A/C 比}) \div (\text{末梢静脈の A/C 比}) < 1$ 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。

なお、最近では超選択的な副腎静脈サンプリングも可能となって副腎内の無名静脈の各部位から採血が可能で微細な病変を同定し、たとえ両側副腎病変であっても部分切除の治療法が行えるようになってきた(16)。

原発性アルドステロン症の鑑別診断

低レニン性本態性高血圧症、先天性副腎過形成 (11 β -、17 β -水酸化酵素欠損症)、リドル症候群 (低レニン性低アルドステロン血症を示す)、甘草投与による高血圧 (グリチロン、甘草を含む各種漢方薬)、apparent mineralocorticoid excess (AME:11-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency) 等を鑑別する。

原発性アルドステロン症の治療

PA の病型分類が重要で、上述した病型により治療法も異なる。アルドステロン過剰分泌が片側性か両側性かを AVS で確認する。片側副腎病変であればその摘出を、両側病変では抗アルドステロン剤などによる薬物療法を行う。局在診

断した後、副腎病変側を腹腔鏡下内視鏡的に全摘する。微小病変による PA もあるため、病理検索が重要である。3 β -HSD の免疫組織学的検索をしておくことで確定診断が可能である (17)。

1) 外科的処置

片側病変である副腎腫瘍 (腺腫、癌腫)、UMN、UAH の摘出を行う。腹腔鏡下内視鏡手術で摘出する (18, 19)。心血管合併症が重症化した例、高齢者では手術の負担を考え薬物治療も考慮する。なお、IHA でも片側全摘+対側部分切除の外科的処置を行う場合もある。

外科的処置による治療効果に関しては、APA (平均腫瘍径が 17.0mm) 例では術後速やかにカリウム値、血中アルドステロン濃度と血漿レニン活性が正常化しさらに血圧は術前 163/98 より 133/84mmHg に低下していた (20)。その内、血圧が完治した症例は 29.5%で、53%の症例で著明改善し、18.2%の症例で軽度の改善を認めた (20)。

我々は既に Aldosterone-producing microadenoma では手術成績が極めて高いと報告しており (12) CT 陰性の腺腫例を ACTH-loaded AVS にて正確に診断する必要がある。

2) 薬物療法

両側病変が考えられる IHA, GSH では薬物で治療する。なお、bilateral APAs では両側副腎の結節部位のみの部分切除を行う (あるいは、片側全摘+対側部分切除)。

IHA, GSH いずれの病型でも抗アルドステロン剤を用いる。当然ながら片側病変症例でもオペを希望しない、或は合併症が多い進行した症例でも薬物投与する。最近では副作用の無い選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンも使用できるようになった。

処方例としては、

- ① スピロノラクトン(25mg) 1~8錠 分1~2 経口
- ② アムロジン (ノルバスク 5mg) 1~2錠 分1~2 経口

なお、上記の①のみあるいは②を追加し血圧や腎機能、カリウム値を参考に降圧をはかる。なお、①のスピロノラクトンのかわりにエプレレノン (25mg) 2~4錠 分2 経口内服は男性例でも安心して用いる事が出来る。スピロノラクトンには、男性でリビドーの低下や女性化乳房等、女性では不正出血等の好ましく無い副作用が起きやすいがエプレレノンにはそのような副作用が無い。

GSH に対しては、少量のグルココルチコイドを投与し、内因性 ACTH 分泌を抑制することでアルドステロンの過剰分泌が抑制され降圧をはかる。通常デキサメサゾン 0.125~0.25mg またはプレドニゾン 2.5~5mg を眠前投与する。治療の目標は血圧の正常化である。少量のグルココルチコイド投与により血圧が正常化した時点でアルドステロン値や尿中 18-OHF は正常化していない症例が多い。

しかし、アルドステロン値や 18-OHF の正常化にはさらに多量のステロイド投与が必要であり、過剰投与による薬剤性クッシング症候群や小児の成長障害に

注意が必要となる。アルドステロン受容体拮抗剤やアミロライド、トリアムテレンを使用することもある。血圧コントロールにカルシウム剤は有効であるがアンギオテンシン変換酵素阻害剤や α -遮断剤はあまり有効では無い。長期予後についての報告はない。GSH患者167例中18%（15例）に平均年齢31.7才で脳卒中を合併し、その70%が脳出血であり死亡率は61%であったと報告されているが(21)、脳卒中の発症が低い家系(22)も報告されている。通常は、デカドロン(0.5mg)4錠分2経口で治療する。

いずれの病型でも、薬物療法は一生必要である。手術療法でも血圧正常化出来ない例もあるが、脳、心、腎の臓器障害は防げ、降圧剤を減量可能で通常の高血圧治療でコントロールできるようになる。時に、健常と思われる対側副腎に病変が併存する、あるいは術後数年後に対側副腎に病変が発生してくる例もある。従って術後改善例でも経過観察は必要である。

原発性アルドステロン症の合併症

本態性高血圧症と本症の血管合併症の比較検討の結果では(23)、年齢、性別、血圧、血糖等に相違ない群間比較にてPA群に脳卒中が4.2倍、心筋梗塞が6.5倍、心房細動が12.1倍、左室肥大が1.6~2.9倍高率に発症すると報告されている。すなわち、アルドステロンそのものによる心血管障害が生じ易い。本邦でも同様な結果が報告されており、アルドステロン過剰による臓器障害（脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、心肥大、不整脈、腎不全等）を示す疾患である(24-26)。

原発性アルドステロン症への選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノン（セララ）による治療効果

原発性アルドステロン症（PA）への選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノン（セララ）による治療効果の報告も経験も未だ少ない。以前から用いられてきたスピロノラクトンによるPA治療効果を手術療法と比較した結果が報告されている(27)。

左室肥大退縮率を治療4年後の比較した結果手術にて-20%、スピロノラクトンで-15%と差はあるものの薬物治療でも充分心肥大を抑制可能と報告した。また、腎機能を検討した報告では(28)手術療法でも薬物治療でも充分アルブミン尿の低下を認めている。さらに、特発性アルドステロン症を2群に分類して一方にスピロノラクトン、他方にエプレレノンを投与して血圧と血中カリウム濃度の変化を比較検討した報告がある(29)。16週間で比較するとスピロノラクトン治療群(50mg~400mg/日)では76.5%、エプレレノン治療群(50mg~150mg/日)では82.4%に140/90mmHg以下にコントロールされた。

血中カリウム濃度も両群で4週目以降3.5mEq/Lに改善していた。スピロノラクトン治療群で女性化乳房が出現するもエプレレノン治療群では見られなかった。

結語

アルドステロンは食塩存在下で、直接的に心筋や血管の線維化をもたらす、脳心腎の臓器障害を容易にもたらし、従って、PAは見逃す事の出来ない疾患で、必ずしも低K血症を呈さず、低レニン性高アルドステロン血症を示す高血圧症である。副腎静脈サンプリングにて、アルドステロン過剰分泌が片側性か両側性かを確認して手術適応を決める。片側副腎病変(腺腫:aldosterone-producing adenoma:APA等)がアルドステロン過剰分泌の原因となる際は、片側副腎切除で治療するが、両側副腎の球状層過形成(特発性アルドステロン症:idiopathic hyperaldosteronism:IHA)が原因となり片側副腎切除では緩解がえられないため、選択的アルドステロンブロッカーによる内科治療が選択される。高血圧や生活習慣病を診療する際はPAの存在を考慮し積極的なスクリーニングを行う事で早期診断が可能となる。

文献

1. Conn JW. (1955) Primary aldosteronism, a new clinical syndrome *J Lab Clin Med.* 45:3-17.
2. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA and Rutherford JC (1994) High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21:315-318
3. Nishikawa T, Saito J and Omura M (2007) Review Article-Prevalence of Primary Aldosteronism: Should We Screen for Primary Aldosteronism before Treating Hypertensive Patients with Medication? *Endocr J* 54:487-495
4. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr and Montori VM (2008) Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism; an Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 3266-3281
5. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Naohisa Tamura N and Tanabe A (2011) Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism - The Japan Endocrine Society 2009- Advance Publication doi: 10.1507/endocrj. *Endocr J* 11-133.
6. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y and Nishikawa T (2004) Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan *Hypertens Res* 27: 193-202
7. Montori VM and Young WF Jr. (2002) Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:619-632
8. Fardella C, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A and Montero J (2000) Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1863-1867
9. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T and Takano K (2003) Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism *J Clin Endocrinol Metab* 88:2489-2494

10. 西川哲男、大村昌夫(2005) 原発性アルドステロン症と ACTH 試験 内分泌糖尿病内科 21:558-562
11. Nomura K, Kusakabe K, Maki M, Ito Y, Aiba M and Demura H(1990) Iodomethyl-norcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity *J Clin Endocrinol Metab* 71:825-830
12. Omura M, Sasano H, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y and Nishikawa T(2006) Clinical Characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism *Hypertens Res* 29:883-889
13. Ross EJ (1965) Conn's syndrome due to adrenal hyperplasia with hypertrophy of zona glomerulosa, relieved by unilateral adrenalectomy *Am J Med* 39:994-1002
14. Omura M, Sasano H, Fujiwara T, Yamaguchi K and Nishikawa T (2002) Unique cases of unilateral hyperaldosteronemia due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selective adrenal venous sampling *Metabolism* 51:350-355
15. Satoh F, Abe T, Tanemoto M, Nakamura M, Abe M, Uruno A, Morimoto R, Sato A, Takase K, Ishidoya S, Arai Y, Suzuki T, Sasano H, Ishibashi T and Ito S (2007) Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling *Hypertens Res* 30:1083-1095
16. Nishikawa T, Matsuzawa Y, Saito J, and Omura M (2010) Is it possible to extirpate cardiovascular events in primary Aldosteronism After surgical Treatment *Japanese Clinical Medicine* 1:21-23
17. Sasano H (1994) Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders *Endocr J* 41:471-482
18. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F and Arai Y (2005) Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma *J Urol* 174:40-43
19. Tanaka M, Okegawa T, Sakai H, Tamaru S, Yoshida M and Imai T (2008) Guidelines for Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Tumors. *Jpn J Endourol ESWL* 21:3-14 (In Japanese)
20. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GA, Giulini SM, Agabiti-Rosei E and Pessina AC(2008) Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients *Hypertension* 51:1366-1371
21. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP and Dluhy RG (1998) Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism *Hypertension* 31:445-450
22. Mulatero P, di Cella SM, Williams TA, Milan A, Mengozzi G, Chiandussi L, Gomez-Sanchez CE and Veglio F (2002) Glucocorticoid remediable aldosteronism: low morbidity and mortality in a four-generation Italian pedigree *J Clin Endocrinol Metab* 87:3187-3191
23. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME and Mourad JJ (2005) Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism *J Am Coll Cardiol* 45:1243-1248
24. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H and Morise T (1995) Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan *J Endocrinol Invest* 18:370-373
25. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G (1999) Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism *Am J Kidney Dis* 33:261-266
26. Tanabe A, Naruse M, Naruse K, Hase M, Yoshimoto T, Tanaka M, Seki T, Demura R and Demura H (1997) Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients

- with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension *Hypertens Res* 20:85-90
27. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R and Sechi LA (2008) Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment *Arch Intern Med* 168:80-85
28. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL and Catena C (2006) Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism *JAMA* 295:2638-2645
29. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, Kakafika AI, Pagourelias ED, Anagnostis P, Athyros VG and Mikhailidis DP (2008) Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism *Expert Opin Pharmacother* 9:509-515