
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」

〔編 集〕 一般社団法人 日本内分泌学会

日本内分泌外科学会

〔連携学会〕 特定非営利活動法人 日本高血圧学会

目 次

「原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討」委員会 … iv

序文 vi

要約 1

■略語一覧 3

序章 4

① 目的 … 4

② 方法 … 4

③ 資金源と利益相反の自己申告 … 6

④ 免責事項、使用上の留意点、著作権 … 6

⑤ 作成経過 … 6

⑥ 情報公開の予定 … 7

■クリニカルクエスチョン一覧 8

ステートメント一覧 9

各論 15

1. 痘学 15

2. スクリーニング 17

3. 機能確認検査 20

4. 病型・局在診断 23

5. 副腎静脈サンプリング(AVS) 27

6. 治療・予後 34

7. Perspective	39
① PAの病因遺伝子	39
② アルドステロン測定法の課題	39
③ 末梢血 18-oxo-cortisolによるPAの病型診断	39
④ Metomidate-PETによる非侵襲的画像診断	39
⑤ 分画別副腎静脈採血(Segmental-adrenal venous sampling : S-AVS)	40
⑥ 副腎腫瘍を含む片側副腎部分切除	40
⑦ 免疫組織染色による病理学的診断	40
おわりに	41
文献	42
索引	48

『原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に 向けた標準化に関する検討』委員会(平成28年3月現在)

委員長：成瀬 光栄（国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
内分泌代謝高血圧研究部 部長）

副委員長：西川 哲男（横浜労災病院 院長）

副委員長：柳瀬 敏彦（福岡大学 内分泌・糖尿病内科 教授）

副委員長：柴田 洋孝（大分大学 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授）

委員：一城 貴政（済生会横浜市東部病院 糖尿病・内分泌センター・糖尿病・
内分泌内科 副部長）

大月 道夫（大阪大学 内分泌・代謝内科 講師）

大村 昌夫（横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター長 糖尿病内科 部長）

沖 隆（浜松医科大学 内分泌・代謝内科 特任教授）

方波見 卓行（聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 代謝・内分泌内科
部長）

神出 計（大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 教授）

佐藤 文俊（東北大学 腎・高血圧・内分泌科 特任教授）

相馬 正義（日本大学 腎臓高血圧内分泌内科 教授）

曾根 正勝（京都大学 糖尿病・内分泌・栄養内科学 特定准教授）

高橋 克敏（東京大学 腎臓・内分泌内科 内分泌代謝学 助教）

武田 仁勇（金沢大学 先端医療開発センター 特任教授）

田中 知明（千葉大学 糖尿病代謝内分泌内科 准教授）

田辺 晶代（国立国際医療研究センター 糖尿病内分泌代謝科内分泌代謝科
医長）

橋本 重厚（福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター 教授）

吉本 貴宣（東京医科歯科大学 糖尿病・内分泌・代謝内科 講師）

米田 隆（金沢大学 内分泌代謝内科 特任准教授）

和田 典男（市立札幌病院 糖尿病・内分泌内科 部長）

- 顧問：猿田 享男（慶應義塾大学 名誉教授、日本臨床内科医会 会長）
平田 結喜緒（公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター 病院長、東京医科歯科大学 名誉教授）
島本 和明（札幌医科大学 学長）
宮森 勇（福井医科大学 名誉教授）
高柳 涼一（九州大学 名誉教授）
William F. Young Jr. (Mayo Clinic, USA)
- リエゾン委員（関連専門領域のアドバイザー）：
- 循環器領域：斎藤 能彦（奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科 教授）
高血圧領域：楽木 宏実（大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 教授）
腎臓領域：田村 功一（横浜市立医科大学 循環器・腎臓内科学 准教授）
内分泌外科領域：松田 公志（関西医科大学 腎泌尿器外科学 教授）
放射線科領域：桑鶴 良平（順天堂大学 放射線診断学 教授）
一般クリニック：森 壽生（横浜相鉄ビル内科医院 院長、神奈川県保険医協会 理事長）
宮崎 康（みさと健和病院 理事長）
- 外部評価委員：
- 加藤 規弘（国立国際医療研究センター 研究所 遺伝子診断治療開発研究部 部長）
新保 卓郎（国立国際医療研究センター 客員研究員、太田西ノ内病院 病院長）

序 文

原発性アルドステロン症(PA)は、①適切な診断と治療により治癒可能であること、②高血圧における頻度がその3~10%と従来想定されたより高頻度であること、③標的臓器障害の頻度が高いことなどから、高血圧の日常診療においてその診断は重要な臨床的意義を有する。近年、米国内分泌学会により診療ガイドラインが策定され、わが国でも日本高血圧学会が「高血圧治療ガイドライン2009」において、また日本内分泌学会が2010年に診療ガイドラインを策定している。学会による啓発活動に加えてガイドラインの策定は、本疾患の一般臨床医への啓発とわが国における高血圧診療水準の向上に大きく貢献したと考えられる。しかしながら、各診断プロセスの詳細、すなわち、スクリーニングの対象、スクリーニング方法と判定基準、実施すべき機能確認検査の種類と組み合わせ、局在診断における副腎静脈サンプリングの適応や判定基準などの詳細は、ガイドライン間に差を認め、専門医あるいは施設ごとでも実施の実態は必ずしも標準化されていない。本コンセンサス・ステートメントは、日本内分泌学会臨床重要課題『原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討』委員会が、診断、治療における重要なクリニックエスチョンに対するクリニックアンサーにつきエビデンスに基づいたコンセンサスを形成したものである。本コンセンサス・ステートメントに基づく診療ステップの標準化を通じて、診療の質の向上、さらに、わが国の国民健康の増進と費用対効果の向上によるわが国の医療環境の向上にも貢献できると考えられる。

2016年4月

日本内分泌学会臨床重要課題『原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と
普及に向けた標準化に関する検討』委員会 委員長
成瀬 光栄

要 約

原発性アルドステロン症(PA)では、年齢・血圧などが同等の本態性高血圧症(EH)と比べて、脳、心血管合併症の頻度が高いことから、適切な診断と治療が必要である。正常カリウム血症の頻度が高く、EHとの鑑別が困難なことから、全高血圧でのスクリーニングが望ましいが、費用対効果のエビデンスが未確立なため、PA高頻度と考えられる高血圧患者での積極的なスクリーニングが推奨される。スクリーニングに際して、降圧薬は可能な限り β ブロッカー、利尿薬、MR拮抗薬をCa拮抗薬、 α ブロッカーなどに変更するが、血圧管理が第一優先である。スクリーニングにはARR>200とPAC>120pg/mlの組み合わせが推奨されるが、PACがより低値のPAも存在する。機能確認検査では、カプトプリル試験、生食負荷試験、フロセミド立位試験、経口食塩負荷試験の中から少なくとも1種類の陽性の確認が推奨される。実施の容易さ、安全性の面からまずカプトプリル試験の実施が推奨されるが、症例ごとに個別に実施検査を選択する。副腎腫瘍の確認のためまずthin sliceでの副腎SDCTを実施する。手術を考慮する場合は最も優れた局在診断法であるAVSの実施が推奨される。AVSの成功率向上には造影MDCTによる右副腎静脈の解剖学的走行の確認および術中迅速コルチゾール測定が有用である。ACTH負荷も成功率を向上させるが、局在診断能を向上させるとのエビデンスはない。AVSのカテーテル挿入の成否の判定には、Selectivity Index(SI)、局在判定の指標としてACTH負荷後Lateralized ratio(LR)>4かつContralateral ratio(CR)<1をカットオフ値として手術適応を決定する。判定基準間で結果が乖離した場合は、CR<1、副腎静脈PACおよび臨床所見を考慮して、総合的に局在判定する。35歳以下の典型的なPA例では、AVSの省略も考慮する。片側性病変では病側の副腎摘出術、両側性病変や患者が手術を希望しないあるいは手術不能な場合は、MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う(図1)。

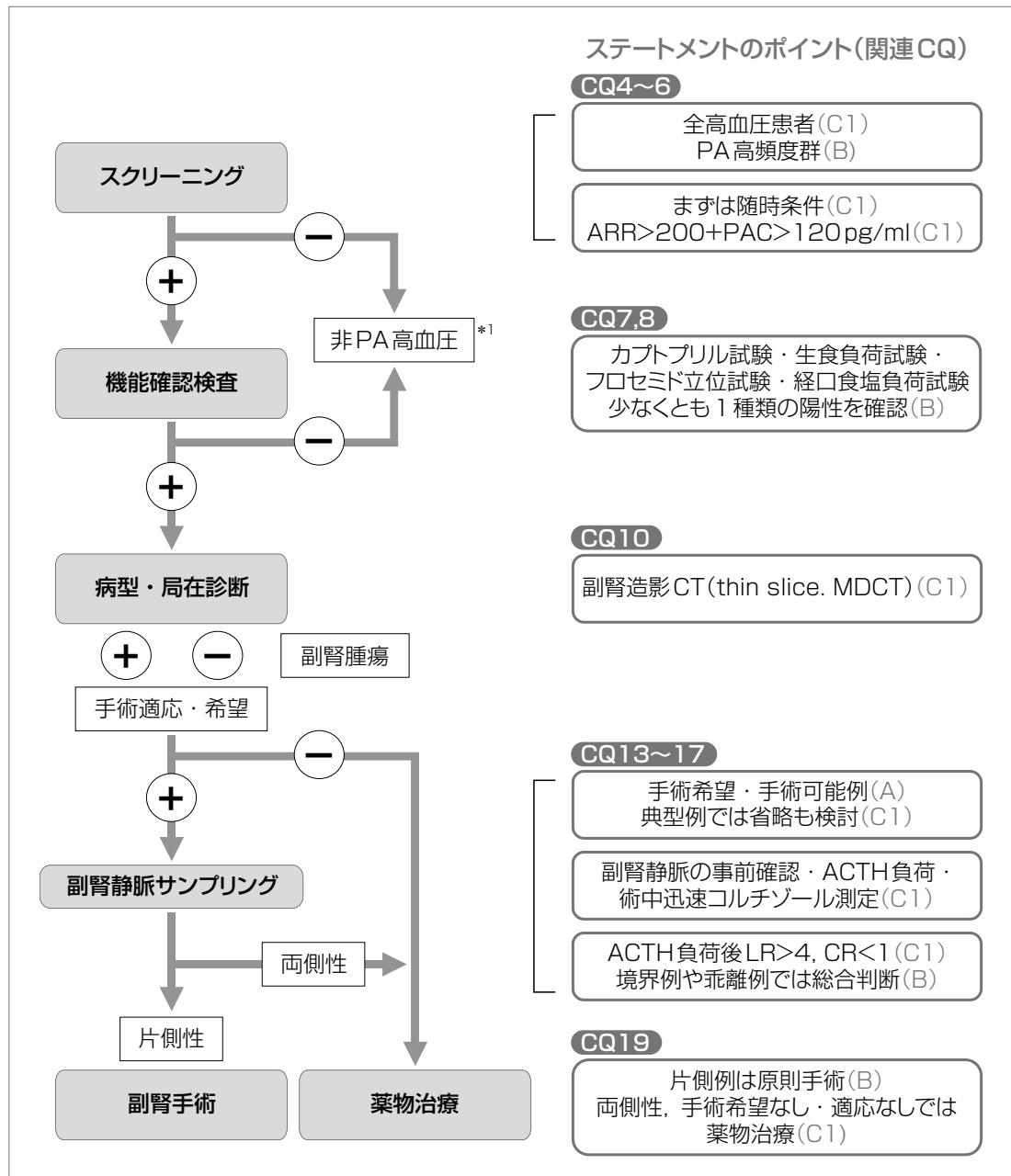


図1 原発性アルドステロン症(PA)の診療アルゴリズム

■ 略語一覧

略	英語名	和文名
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
APA	Aldosterone-producing adenoma	アルドステロン産生腺腫
ARB	Angiotensin type 1 receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ARC	Active renin concentration	活性型レニン濃度
ARR	Aldosterone to renin ratio	アルドステロン・レニン比
AUC	Area under the curve	血中濃度-時間曲線下面積
AVS	Adrenal venous sampling	副腎静脈サンプリング
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニクリアランス
Cr	Creatinine	クレアチニン
CYP	Cytochrome	チトクローム
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
EH	Essential hypertension	本態性高血圧症
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着検定法
EPL	Eplerenone	エブレレノン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過値
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
HU	Hounsfield Unit	ハンスフィールドユニット
IHA	Idiopathic hyperaldosteronism	特発性アルドステロン症
LC-MS/MS	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MDCT	Multi-detector row CT	マルチスライスCT
MR	Mineralcorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
PA	Primary aldosteronism	原発性アルドステロン症
PAC	Plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
PRA	Plasma renin activity	血漿レニン活性
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
ROC	Receiver Operating Characteristic	受信者動作特性
PRC	Plasma renin concentration	血漿レニン濃度
SDCT	Single-detector row CT	シングルスライスCT
SPECT	Single proton emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
SPRL	Spironolactone	スピロノラクトン

序 章

1 目 的

本コンセンサス・ステートメントは、PA診療における主要なクリニカルクエスチョンに対するクリニカルアンサーをステートメントとしてまとめ、エビデンスレベルと推奨グレードを付与することにより、本疾患の標準的かつ客観的な診療を可能とする目的とする。

2 方 法

① 対象とする読者

高血圧の診療に従事するすべての医師、さらに特定健診・特定保健指導に従事する保健師、看護師、栄養士、薬剤師である。

② 作成委員

PAの診療に従事する内分泌代謝専門医であるが、ステートメントの客觀性、中立性を担保するため、関連領域・関連学会の専門家、外部の有識者に査読を依頼、意見を反映するとともに、学会間の整合性を担保するため、日本高血圧学会、日本内分泌外科学会の協力、承認を得た。

●分担項目と各ワーキンググループ担当委員(◎各ワーキングリーダー ○サブリーダー)

1. 痘学・スクリーニング ◎柳瀬・○曾根・橋本・神出・田中
2. 機能確認検査 ◎柴田・○方波見・○大月・○田中・沖・田辺
3. CT ◎武田・○一城・曾根
4. AVS ◎西川・○大村・○米田・佐藤・和田・田中・田辺・方波見・一城・曾根・高橋・吉本
5. 治療・予後 ◎相馬・○高橋・○吉本・米田・柴田

③ 作成方法

原則としてMINDS 2007年版、2014版に準拠し、計10回の検討委員会を開催し下記のプロセスで行った。

1. Clinical Question(CQ)作成
2. References 検索
3. Abstract form 作成
4. Abstract Table 作成
5. Point (Consensus statement)作成・Evidence level/Recommendation grade 付与
6. Text 作成
7. 作成委員の合意形成(Delphi法)
8. 委嘱リエゾン委員・顧問の査読
9. 日本内分泌学会会員のpublic comments
10. 日本内分泌外科学会の査読・承認、日本高血圧学会の承認

11. 臨床重要課題委員会の承認
12. 日本内分泌学会(理事会)による最終承認

④ 文献検索

主にPubMed, 医学中央雑誌より2013年5月から2015年10月の期間で、各クリニカルクエスチョンに基づき網羅的に検索、選択した。推奨文献は、①調査対象数(n)が多い、②発表年度が新しい、③エビデンス・レベルが高いことを条件としたが、わが国におけるコンセンサスである点を考慮し、前述の条件に合致する場合はわが国からの論文の引用を積極的に行った。

⑤ エビデンスレベルの決定

原則として論文の研究デザインに準拠して決定した(表1)。

⑥ 推奨グレードの付与

以下の要素を勘案して総合的評価を加え、推奨グレードを最終的に決定した(表2)。

1. エビデンスレベル
2. エビデンスの数と結論のばらつき：同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつきが小さければ小さいほど、推奨は強いものとなる。
3. 臨床的有効性の大きさ
4. 臨床上の適用性：医師の能力、地域性、医療資源、保険制度
5. 害やコストに関するエビデンス

なお、エビデンスレベルが高くなくても、委員会の判断で推奨グレードを高く設定した場合は、“コンセンサス”と付記した。

表1 研究デザインとエビデンスレベル

研究デザイン分類(略)		エビデンスレベル
システムティック・レビュー(SR)		I
メタアナリシス(MA)		I
介入(IS)	ランダム化(RCT)	II
	非ランダム化(N-RCT)	III
観察(OS)	コホート、症例対照研究、横断研究	IV
	症例集積、症例報告	V
専門家の意見(EO)	ガイドラインコンセンサス・通常のレビュー	VI

表2 推奨グレード付与の判定基準

推奨グレード	内容	エビデンスレベルに基づく判定基準
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く推奨する	少なくとも1個以上のエビデンスレベルIの研究がある
B	科学的根拠があり、行うよう推奨する	少なくとも1個以上のエビデンスレベルIIの研究がある
C1	科学的根拠は不十分だが、行うように推奨する	エビデンスレベルIII, IV, V, VIの研究による
C2	科学的根拠は不十分だが、行わないように推奨する	
D	科学的根拠があり、行わないように推奨する	少なくとも1個以上のエビデンスレベルI, IIの研究がある

⑦ 合意形成プロセス

各CQに対するステートメントは、各ワーキンググループ、次いで検討委員会で合意形成した。委員間で意見の差異を認めた場合は、modified Delphi consensus processに準拠し、客観性の担保、バイアス排除に努めた。複数案について、メーリングリストを用いて個別のオンライン投票とし、原則として多数意見を採択するとともに、必要に応じてテキストに対案を記載した。

③ 資金源と利益相反の自己申告

本コンセンサス・ステートメントの作成は日本内分泌学会の事業費、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業「重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築(JPAS)」研究費、国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部研究費および厚生労働省難治性疾患政策医療研究「副腎ホルモン産生異常にに関する研究班」研究費によるものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係はない。また作成委員全員が日本内分泌学会「臨床研究の利益相反(COI)に関する共通指針」に沿って、適切なCOIマネージメントを実施した。

④ 免責事項、使用上の留意点、著作権

本コンセンサス・ステートメントはPAの診療に関して、国内外の学術論文、国内の診療実態、およびエキスパートオピニオンを参考として、現時点で標準的と考えられる内容をまとめたものである。それゆえ、診療に従事する担当医は個々の患者の状態および個々の診療施設の状況を十分に考慮して、現実的かつ弾力的に活用する必要があり、本コンセンサス・ステートメントが実際の診療内容を制約するものではない点に留意する必要がある。本ステートメントの記載内容の責任は日本内分泌学会にあるが、個々の診療行為の責任はすべて直接の診療担当施設と担当医師にある点に留意する必要がある。それゆえ、担当医はわが国の保険医療制度および国内法規を遵守して医療行為に当たる必要がある。

また、本コンセンサス・ステートメントの著作権の一切の権利は、一般社団法人 日本内分泌学会および『原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討』委員会委員に帰属する。さらに、このコンセンサス・ステートメントは日本法によって解釈され、この診療指針に関して何らかの紛争が発生した場合は、大阪地方裁判所を第一審とする訴訟手続きによって解決されるものとする。

⑤ 作成経過

次の通り、合計11回の検討委員会を開催した。

年	月	開催委員会	活動・作業内容
2011	11月		診断・治療に関するエキスパートオピニオン・アンケート調査実施
2012	1月	第1回検討委員会(浜松)	アンケート集計結果、報告
	4月	第2回検討委員会(名古屋)	5作業グループの構成(①スクリーニング、②機能確認試験、③画像診断、④AVS、⑤治療・予後) 作業分担・リーダー・サブリーダーの決定
	9月		クリニカルクエスチョン(CQ)の作成開始
2013	1月	第3回検討委員会(大宮)	経過報告、作業の確認

年	月	開催委員会	活動・作業内容
	4月	第4回検討委員会(仙台)	CQ検討・整理
	5月		文献選択、エビデンスレベル付与 アブストラクト・フォームの作成 アブストラクト・テーブルの作成
	8月		ポイントの作成開始 (エビデンスレベル・推奨グレードの付与)
	9月		メーリングリスト作成 コンセンサスプロセス確認
	10月	第5回検討委員会(大阪)	ポイント完成・テキスト作成開始
	11月		テキスト完成
	12月	臨床重要課題委員会・内分泌学会理事会	経過報告
2014	1月	第6回検討委員会(名古屋)	整理
	4月	第7回検討委員会(福岡)	整理
	11月	第8回検討委員会(埼玉)	改訂・承認作業
2015	4月	第9回検討委員会(東京)	Ver. 3.0
	11月	第10回検討委員会(東京)	Ver. 3.1
	12月	Delphi Consensus process 実施	Ver. 3.2
2016	1月	リエゾン委員および顧問による査読	
	2月	査読に基づく改訂	Ver. 4.0, Ver.4.1
	3月	日本内分泌学会パブリックコメント実施、日本高血圧学会、日本内分泌外科学会査読実施	
	4月	査読に基づく改訂 臨床重要課題委員会 理事会 第11回検討委員会(京都)	Ver. 4.2 承認 承認 最終確認

6**情報公開の予定**

日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、日本高血圧学会ホームページへの掲載、日本内分泌学会雑誌への掲載(和文)、短縮版の作成、さらに英文誌への投稿などを予定している。

■ クリニカルクエスチョン一覧

	No	クエスチョン
疫学	CQ1	PAはEHよりも標的臓器障害の頻度が高いか
	CQ2	腫瘍サイズは心・脳血管系合併症や予後と関連するか
	CQ3	正常カリウム血性PAと低カリウム血性PAの予後に差があるか
スクリーニング	CQ4	対象は全高血圧患者かPA高頻度の高血圧群か
	CQ5	どのような採血条件が推奨されるか
	CQ6	ARR単独とARRとPACの組み合わせではいずれが優れているか
機能確認検査	CQ7	機能確認検査は何種類の実施が推奨されるか
	CQ8	機能確認検査としてどの検査が最も推奨されるか
病型・局在診断	CQ9	病型診断に非観血的検査は有用か
	CQ10	局在診断に副腎CTは推奨されるか
	CQ11	副腎MRIと副腎CTはどのように使い分けるか
	CQ12	副腎シンチグラフィはどのような場合に推奨されるか
副腎静脈 サンプリング (AVS)	CQ13	局在診断にAVSは推奨されるか
	CQ14	AVSの成功率を向上させる方法は何か
	CQ15	AVS施行時にACTH負荷は推奨されるか
	CQ16	AVSのカテーテル挿入の成否判定にはどの指標が推奨されるか
	CQ17	AVSによるPA病変の局在判定にはどの指標が推奨されるか
	CQ18	コルチゾール同時産生PAにおいて推奨される局在診断方法は何か
治療・予後	CQ19	治療法の選択方針は何か
	CQ20	APAの外科的治療とMR拮抗薬による薬物治療で予後に差があるか
	CQ21	副腎摘出後の治療効果・予後に影響する因子は何か
	CQ22	MR拮抗薬間に治療効果の差があるか
	CQ23	通常降圧薬で血圧管理が良好なPAでも副腎摘出術やMR拮抗薬が推奨されるか
	CQ24	正常血圧PAでもMR拮抗薬の投与が推奨されるか

ステートメント一覧

1 疫学

CQ1 PAはEHよりも標的臓器障害の頻度が高いか

ステートメント

- PAでは年齢・血圧などが同等のEHと比べ、脳卒中、心肥大、心房細動、冠動脈疾患、心不全などの脳、心血管合併症の頻度が高い（エビデンスIV）。
- PAの心血管系合併症にはアルドステロン過剰、低カリウム血症、年齢、高血圧などが関与する（エビデンスIV）。

CQ2 腫瘍サイズは心・脳血管系合併症や予後と関連するか

ステートメント

- 腫瘍サイズと脳・心血管系合併症の頻度と重症度、アルドステロン産生能との明確な相関はみられないこと（エビデンスIV）から、腫瘍サイズを治療法選択の主たる判断基準とするべきではない（推奨グレードC2）。

CQ3 正常カリウム血性PAと低カリウム血性PAの予後に差があるか

ステートメント

- 低カリウム血性PAは正常カリウム血性PAと比べて、左室肥大、狭心症、慢性心不全などの心合併症が多いことが報告されているが、長期予後の差は明らかでない（エビデンスIV）。

2 スクリーニング

CQ4 対象は全高血圧患者かPA高頻度の高血圧群か

ステートメント

- 正常カリウム血性PAはEHとの鑑別が困難なことから、全高血圧患者でのスクリーニングが望ましい（推奨グレードC1）。しかしながら、費用対効果のエビデンスは未確立であることから、少なくともPA高頻度と考えられる高血圧患者でのスクリーニングが推奨される（推奨グレードB）[コンセンサス]。
- 異なるスクリーニング対象間で診断の感度・特異度に差があることを示すエビデンスはない。

CQ5 どのような採血条件が推奨されるか

ステートメント

1. 随時条件の採血では診断の特異度が低下するが、スクリーニングでは、まず随時条件で測定し、適宜、標準的条件で再検査を行う（推奨グレードC1）。
2. 多くの降圧薬はレニン・アルドステロンプロフィールに影響（エビデンスIV）することから、可能な限りβブロッカー、利尿薬、MR拮抗薬を中止し、Ca拮抗薬、αブロッカーなどに変更して実施することが推奨される（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。血圧管理が困難な場合は、適宜、ARB、ACE阻害薬、さらにMR拮抗薬を併用する（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。
3. スクリーニングの複数回実施が単回実施よりも、診断の感度・特異度が優れていることを示すエビデンスはない。しかし、ARR、PAC、PRAは測定間変動が大きいことから、適宜、再検査の実施が推奨される（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。

CQ6 ARR単独とARRとPACの組み合わせではいずれが優れているか

ステートメント

1. 2つのスクリーニング法の感度・特異度に明らかな差があることを示した報告はない。
2. ARR単独では偽陽性が多くなることから、ARR高値(>200)とPACが一定値以上(>120pg/ml)であることを組み合わせたスクリーニングが推奨される（エビデンスVI）、（推奨グレードC1）。
3. PAC<120pg/mlでもPAは完全には否定できない（エビデンスV）。

3 機能確認検査

CQ7 機能確認検査は何種類の実施が推奨されるか

ステートメント

1. 2種類の機能確認検査の陽性確認は1種類のみの陽性確認よりも特異度が高いと考えられるが、陽性検査数と診断の感度・特異度、費用対効果に関するエビデンスはない。
2. 機能確認検査は少なくとも1種類の陽性の確認が推奨される（エビデンスIV）、（推奨グレードB）
[コンセンサス]。

CQ8 機能確認検査としてどの検査が最も推奨されるか

ステートメント

1. 機能確認検査のいずれかの検査が他と比較して感度・特異度でより優れていることを示すエビデンスはない。
2. 実施の容易さ、安全性の面からまずカプトプリル試験の実施が推奨されるが、症例ごとに個別に実施検査を選択する必要がある（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。

4 病型・局在診断

CQ9 病型診断に非観血的検査は有用か

ステートメント

1. 非観血的検査所見によるPAの病型診断法が報告されており、AVSの可能性の高さの評価とAVSの必要性が高い症例を選択する参考所見となるが（エビデンスIV），（推奨グレードC1），AVSの代替えとなるエビデンスは未確立である。

CQ10 局在診断に副腎CTは推奨されるか

ステートメント

1. APAは腺腫サイズが小さいことから、腫瘍の有無と局在の確認のため、まずthin sliceでのSDCTの撮影が推奨される（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。
2. 臨床的にAVS実施が予想される場合は、空間分解能が高く、撮影時間の短縮による患者負担の軽減（エビデンスV）と副腎静脈の確認が可能（エビデンスVI）な造影MDCTが推奨される（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。
3. 稀ではあるが予後不良な副腎癌の除外診断に有用である（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。
4. CKDステージG3b以降では造影剤腎症の発症リスクを考慮して、検査前の生理食塩水の点滴静注が推奨される（推奨グレードA）。

CQ11 副腎MRIと副腎CTはどのように使い分けるか

ステートメント

1. 副腎腺腫検出におけるCTとMRIの感度・特異度の差を示す明確なエビデンスはないことから、まず、検査実施が容易かつ検査費用が安価なCTの実施が推奨される（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。
2. 造影剤アレルギーでCT実施に制約がある場合はMRIを実施する（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。

CQ12 副腎シンチグラフィはどのような場合に推奨されるか

ステートメント

1. AVSが実施困難、不成功あるいは患者が希望しない場合には、DEX抑制下副腎シンチグラフィSPECTあるいはSPECT/CTを実施する（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。
2. 副腎腫瘍の検出感度は造影CTが副腎シンチグラフィSPECTより優れているが、APA診断の特異度、陽性的中率、陰性的中率は後者がより優れている（エビデンスIV）。

5 副腎静脈サンプリング(AVS)

CQ13 局在診断にAVSは推奨されるか

ステートメント

1. AVSは機能的局在診断法で、適切に施行された場合はCT/MRIより感度・特異度に優れることから、手術を考慮する場合はAVSの実施が推奨される(エビデンスI), (推奨グレードA).
2. 患者の年齢など一定の要件を満たす明らかな片側副腎腫瘍症例では、十分なインフォームドコンセントの上でAVSを省略することも考慮する(エビデンスV), (推奨グレードC1).

CQ14 AVSの成功率を向上させる方法は何か

ステートメント

1. 造影MDCTは右副腎静脈の解剖学的走行の確認に有用(エビデンスV)であることから、右副腎静脈でのカテーテル挿入の成功率を向上させる(エビデンスVI), (推奨グレードC1).
2. 迅速コルチゾール測定はAVS術中にカテーテル挿入の成否を判断できることから、経験の少ない施設におけるAVSの成功率を向上させる(エビデンスIV), (推奨グレードC1).

CQ15 AVS施行時にACTH負荷は推奨されるか

ステートメント

1. ACTH負荷を行うとSelectivity Index(SI)が上昇し、AVSの成功率が向上することから、ACTH負荷が推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードC1).
2. ACTH負荷により、片側病変の正診率が上昇、不变、低下するといういずれの報告もあり(エビデンスV), ACTH負荷が局在診断能を向上させるとのエビデンスは未確立である.
3. ACTH負荷の方法は、術者がAVSの手技に習熟している場合は静注法でよいが、副腎静脈採血に時間を見る場合には静注法と点滴法の併用が推奨される(エビデンスV), (推奨グレードC1).

CQ16 AVSのカテーテル挿入の成否判定にはどの指標が推奨されるか

ステートメント

1. AVSのカテーテル挿入の成否の判定には、Selectivity Index(SI)あるいは副腎静脈血中コルチゾール濃度を考慮して判定することが推奨される(エビデンスV), (推奨グレードC1).

CQ17 AVSによるPA病変の局在判定にはどの指標が推奨されるか**ステートメント**

1. 局在判定の指標としてACTH負荷後LR(エビデンスIV), 次いでCR(エビデンスIV)が最も一般的で, LR>4かつCR<1をカットオフ値として手術適応を決定することが推奨される(エビデンスVI), (推奨グレードC1).
2. ACTH負荷後LRが境界域(2~4)である場合, ACTH負荷前後あるいは判定基準間で局在判定が乖離した場合は, CR<1(エビデンスIV), 副腎静脈PAC(エビデンスVI)および臨床所見(低カリウム血症, 副腎CT所見, 年齢など)(エビデンスVI)を考慮して総合的に局在判定し, 慎重に手術適応を決定する(推奨グレードB).

CQ18 コルチゾール同時産生PAにおいて推奨される局在診断方法は何か**ステートメント**

1. コルチゾール同時産生PAでの局在診断にもAVSは有用であるが, LRではなく副腎静脈PACの左右比で判定するのが望ましい(エビデンスV), (推奨グレードC1).
2. アルドステロン・コルチゾール同時産生腫瘍が同側であれば副腎シンチグラフィも有用である(推奨グレードC1).

6 治療・予後**CQ19 治療法の選択方針は何か****ステートメント**

1. ミクロ腺腫を含めて片側性病変の場合は, アルドステロン過剰の正常化と高血圧の治癒・改善が期待できるため, 病側の副腎摘出術が推奨される(エビデンスIII), (推奨グレードB).
2. 両側性病変や患者が手術を希望しないあるいは手術不能などの場合は, MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う(エビデンスVI), (推奨グレードC1). 薬物治療は原則として生涯にわたり継続が必要である(推奨グレードC1).
3. 生活習慣の修正がPAの高血圧を改善する可能性があるとともに, MR拮抗薬により稀にPAが治癒することが報告されており, 個別治療が必要である(エビデンスVI), (推奨グレードC1).
4. 治療法選択は, 患者個別の状況や希望を考慮して, 十分なインフォームドコンセントのもとに決定する(エビデンスVI), (推奨グレードC1).

CQ20 APAの外科的治療とMR拮抗薬による薬物治療で予後に差があるか**ステートメント**

1. APAの治療選択において, 副腎摘出術がMR拮抗薬よりも長期的な臓器障害の改善および生命予後の点で優れていることを示す明確なエビデンスはない(エビデンスIV).

CQ21 副腎摘出後の治療効果・予後に影響する因子は何か

ステートメント

1. 術後の高血圧の治癒を予測する因子として、服薬している降圧薬数、高血圧の罹病期間、性別が重要であるが、年齢、腎機能、BMIなども関与する（エビデンスIV）。
2. 術後の腎機能には術前のアルドステロン過剰の程度と期間、GFRが、心血管イベントには年齢、高血圧の罹病期間、総死亡には年齢、糖尿病や虚血性心疾患の合併などが関与する（エビデンスIV）。

CQ22 MR拮抗薬間に治療効果の差があるか

ステートメント

1. SPRLはEPLより降圧作用が強く、高血圧や心不全での臓器保護作用が示されている（エビデンスII），（推奨グレードB）。
2. EPLはMRへの選択性が高いことから、女性化乳房などの性ホルモン関連副作用が少ない（エビデンスIII）。
3. PAの長期予後に対して両者の治療効果に差があることを示すエビデンスはない。

CQ23 通常降圧薬で血圧管理が良好なPAでも副腎摘出術やMR拮抗薬が推奨されるか

ステートメント

1. 片側性PAでは通常降圧薬で血圧管理が良好でも、アルドステロン過剰の正常化と高血圧の治癒・改善が期待できることから、副腎摘出術が推奨される（エビデンスVI），（推奨グレードB）。
2. 非手術例あるいは両側性PAでは降圧効果および腎保護の点からMR拮抗薬への変更または追加が推奨される（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。しかし、長期予後への影響は明らかでなく、個別の患者ごとで治療法を選択する（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。

CQ24 正常血圧PAでもMR拮抗薬の投与が推奨されるか

ステートメント

1. 正常血圧でも低カリウム血症を伴う片側性PAでは、副腎摘出術あるいはMR拮抗薬などによる適切な治療介入を行う（エビデンスIV），（推奨グレードC1）。治療間での有効性の差を示すエビデンスはない。
2. 血圧、血清カリウムが正常なPAにおいても慎重な経過観察が必要で、個々の患者の状況や希望を考慮して治療方針を決定する（推奨グレードC1）。

各論

1 痘 学

CQ1 PAはEHよりも標的臓器障害の頻度が高いか

ステートメント

- PAでは年齢・血圧などが同等のEHと比べ、脳卒中、心肥大、心房細動、冠動脈疾患、心不全などの脳、心血管合併症の頻度が高い（エビデンスIV）。
- PAの心血管系合併症にはアルドステロン過剰、低カリウム血症、年齢、高血圧などが関与する（エビデンスIV）。

エビデンス

PAでは年齢・血圧が同等のEHと比べ、脳卒中、心肥大、心房細動、冠動脈疾患、心不全などの脳、心血管合併症の頻度が高いことが報告されている¹⁾²⁾（エビデンスIV）。PAの脳・心血管合併症のオッズ比は、脳卒中4.2、心筋梗塞6.5、心房細動12.1、心エコー上の左室肥大1.6、心電図上の左室肥大2.9といずれもEHと比較して有意にハイリスクである³⁾。PAでCcr、尿中アルブミン排泄量(UAE)が高く、血中アルドステロン濃度とCcrは相関する⁴⁾。初診時のUAEは手術や特異的治療後のeGFRの低下と有意に相関⁵⁾することから、アルドステロンの過剰による腎糸球体過剰ろ過がUAE増加に関与すると考えられる。また、PAでは肥満や耐糖能障害、睡眠時無呼吸症候群の合併頻度が高いことも報告されている⁶⁾⁷⁾。慢性腎臓病、脳血管疾患、心疾患、不整脈、睡眠時無呼吸などを合わせた包括的な合併症の発生頻度、特に慢性腎不全の発生イベント数はPACと相関することが報告⁸⁾されており、アルドステロン過剰の程度との関連が示唆される。また、低カリウム血症を合併するPAでは正常カリウム血症のPAよりも、狭心症、心不全、不整脈の頻度が多かったこと⁸⁾から、アルドステロン過剰に伴う低カリウム血症が高血圧とともに心血管イベントの発生に関与すると考えられる（エビデンスIV）。さらに、この他、年齢と高血圧罹病期間がPAの心血管イベントに関与することが報告⁹⁾されている。

CQ2 腫瘍サイズは心・脳血管系合併症や予後と関連するか

ステートメント

- 腫瘍サイズと脳・心血管系合併症の頻度と重症度、アルドステロン産生能との明確な相関はみられないこと（エビデンスIV）から、腫瘍サイズを治療法選択の主たる判断基準とするべきではない（推奨グレードC2）。

エビデンス

術後血圧正常化の最適な予測因子として、高血圧罹患歴が6年以下に加えて、腫瘍径<20mmであること¹⁰⁾（エビデンスIV）、術後の血圧治癒率は画像検査で検出できないミクロ腺腫（通常6mm以下）がマクロ腺腫（通常7mm以上）よりも有意に高いこと（オッズ比4.0）が報告¹¹⁾（エビデンスIV）されているこ

とから、腫瘍サイズと予後の関連が示唆されている。しかし、腫瘍サイズとPACとは必ずしも相関を示さない¹²⁾。さらに、ミクロ腺腫とマクロ腺腫の術後の収縮期血圧、拡張期血圧、PRA、PACの改善程度には差を認めないと報告¹³⁾(エビデンスIV)があり、腫瘍サイズと脳・心血管合併症の頻度とは関連しないとの報告¹⁴⁾(エビデンスIV)もある。それゆえ、腫瘍サイズとアルドステロン産生能、心血管系合併症、予後との関連性には明確な結論がない。以上から、腫瘍サイズを治療法選択の主な判断基準とするべきではなく(推奨グレードC2), 片側病変であれば年齢、血圧、電解質異常、アルドステロン過剰の程度など、その他の因子も考慮して、総合的に外科的治療の適応を考慮することが推奨される(推奨グレードC1)。

CQ3 正常カリウム血性PAと低カリウム血性PAの予後に差があるか

ステートメント

1. 低カリウム血性PAは正常カリウム血性PAと比べて、左室肥大、狭心症、慢性心不全などの心合併症が多いことが報告されているが、長期予後の差は明らかでない(エビデンスIV)。

(エビデンス)

従来、PAは低カリウム血症の合併が特徴的とされていたが、近年の疫学調査での低カリウム血症の頻度は9~37%¹⁵⁾、PAPY Study¹⁶⁾ではAPAで48.0%, IHAで16.9%, 24.6%¹⁷⁾で、わが国の検討ではPAの約3/4は正常カリウム血症と報告¹⁷⁾されている。PA患者における左室重量は血清カリウム濃度と逆相関し、低カリウム血症例では左室肥大の程度がより大であったと報告¹⁸⁾¹⁹⁾されているが、これらの研究からは左室肥大が低カリウム血症の直接作用か、高アルドステロン状態によるのかは明らかでない。血清カリウム濃度と心血管系合併症の関連について、German Conn's Registryでは、低カリウム血性PAは正常カリウム血性PAと比較して狭心症と慢性心不全の罹患率が高いこと⁸⁾、低カリウム血症の合併例で心血管イベント罹患率が高い事が報告⁹⁾されている。一方、両群で差がないとの報告¹⁰⁾もある。これらの報告による結果の差は、前者⁸⁾⁹⁾が1990年代からの登録患者であるのに対し、後者¹⁰⁾はPAスクリーニングによる2001年以降の患者を対象にしており、対象患者の選択バイアスに起因する可能性がある。以上から、低カリウム血性PAでは正常カリウム血性PAより、左室肥大、心血管合併症の頻度が大であることが示唆されるが、実際にPAの長期予後に両者間で差があるか否かは不明である(エビデンスIV)。

各論

2 スクリーニング

CQ4 対象は全高血圧患者かPA高頻度の高血圧群か

ステートメント

- 正常カリウム血性PAはEHとの鑑別が困難なことから、全高血圧患者でのスクリーニングが望ましい（推奨グレードC1）。しかしながら、費用対効果のエビデンスは未確立であることから、少なくともPA高頻度と考えられる高血圧患者でのスクリーニングが推奨される（推奨グレードB）[コンセンサス]。
- 異なるスクリーニング対象間で診断の感度・特異度に差があることを示すエビデンスはない。

エビデンス

PAの約60~90%が正常カリウム血症と報告⁸⁾¹⁵⁾¹⁷⁾されていることから、血清カリウム値からEHとの鑑別は困難である。また、PAではEHと比較して脳・心血管系・腎の合併症が多いと報告¹⁾²⁰⁾されている。それゆえ、全高血圧患者におけるスクリーニングが望ましいが（推奨グレードC1），患者の長期予後の観点からの費用対効果は未確立であることから、現時点では特にPA高頻度の高血圧患者において積極的にスクリーニングすることが推奨される（推奨グレードB），[コンセンサス]。PA高頻度の高血圧群として、低カリウム血症合併（利尿薬誘発例を含む）、若年者の高血圧、Ⅱ度以上の高血圧（7%）²¹⁾、治療抵抗性高血圧（11.3~20%）²²⁾²³⁾、副腎偶発腫合併例（4%）²⁴⁾、40歳以下の脳血管障害発症例²⁵⁾などがある（表3）。近年、耐糖能障害²⁶⁾、肥満²⁷⁾、睡眠時無呼吸症候群²⁸⁾での高頻度も報告されていることからPAの診断に注意する必要があるが、これらcommon diseaseにおけるスクリーニングの費用対効果も未確立である。スクリーニングを全高血圧患者あるいはPA高頻度群で実施した場合、前者ではPA診断の感度、後者では特異度が高いと予想されるが、明確なエビデンスはない。

表3 PA高頻度の高血圧群

1	低カリウム血症合併例（利尿薬誘発例を含む）
2	若年者の高血圧
3	Ⅱ度以上の高血圧
4	治療抵抗性高血圧
5	副腎偶発腫合併例
6	40歳以下の脳血管障害発症例

CQ5 どのような採血条件が推奨されるか

ステートメント

1. 隨時条件の採血では診断の特異度が低下するが、スクリーニングでは、まず隨時条件で測定し、適宜、標準的条件で再検査を行う（推奨グレードC1）。
2. 多くの降圧薬はレニン・アルドステロンプロフィールに影響（エビデンスIV）することから、可能な限り β ブロッカー、利尿薬、MR拮抗薬を中止し、Ca拮抗薬、 α ブロッカーなどに変更して実施することが推奨される（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。血圧管理が困難な場合は、適宜、ARB、ACE阻害薬、さらにMR拮抗薬を併用する（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。
3. スクリーニングの複数回実施が単回実施よりも、診断の感度・特異度が優れていることを示すエビデンスはない。しかし、ARR、PAC、PRAは測定間変動が大きいことから、適宜、再検査の実施が推奨される（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。

（エビデンス）

PRAは臥位に比べ立位で高値となり、PACは早朝に高く深夜に低下する日内変動を示すなど、PRA・PACは採血条件（体位、採血時間など）の影響を受けることから、スクリーニングに用いるARRの至適カットオフ値は採血条件により異なる。早朝9時安静臥位において最少偽陽性・陰性となるカットオフ値（350 pg/ml/ng/ml/h）の感度96.5%，特異度100%である一方、自由歩行、午後1時採血で最少偽陽性・偽陰性となるカットオフ値は131 pg/ml/ng/ml/hと低下し、その感度96.5%，特異度88.9%と特異度の低下を認めたと報告されている²⁹⁾（エビデンスIV）。しかし、日常臨床ではスクリーニング検査の実施条件を厳密に規定することは困難なため、まずは隨時条件で測定し、適宜、より厳密な条件（早朝、空腹、安静臥床後）で再検査する（推奨グレードC1）。

多くの降圧薬がレニン・アルドステロンに影響するが、特に β ブロッカー、MR拮抗薬、利尿薬の影響が大きい。 β ブロッカーはレニン活性（レニン濃度）の低下によりARRを上昇させ偽陽性を増やす³⁰⁾³¹⁾（エビデンスIV）。MR拮抗薬はレニン、アルドステロン両者の上昇をきたすが、特に前者への影響が大きいためARRは低下する³²⁾ことから、2ヶ月以上の休薬が望ましい。他の利尿薬もレニン活性の上昇により偽陰性を示す可能性がある。一方、Ca拮抗薬やACE阻害薬・ARBは偽陰性を増やすとの報告³⁰⁾、有意な影響はないとの報告³¹⁾がある（エビデンスIV）。典型的なPAではACE阻害薬・ARB、さらにMR拮抗薬服用下でもスクリーニング、AVSによる局在診断に影響しないとの報告^{32)～34)}がある。 α ブロッカーはARRに影響ないと報告されている³⁰⁾。

以上から、スクリーニングは降圧薬の投与前あるいは少なくとも2週間の休薬後の実施が望ましいが、検査期間中でも血圧管理を最優先すべきことから、影響の少ないCa拮抗薬、 α ブロッカーの単独あるいは併用への変更（推奨グレードC1），さらに、ACE阻害薬・ARB、MR拮抗薬も適宜併用可能である（推奨グレードC1）。降圧薬服用下でもARR>690とすれば80%以上の感度・特異度でスクリーニング可能との報告³⁵⁾がある（エビデンスIV）。

複数回測定した場合、2回目のARRは1回目のARRと良好な相関を示すことから、単回測定でも十分であるとの報告³⁶⁾がある一方、PA患者における複数回の測定でARRがすべてカットオフ値を上回っている割合は69%であり、単回測定では偽陰性の可能性が少くないとの報告³⁷⁾もある。さらに、降圧薬投与下、非投与下、塩分負荷時、利尿薬投与後のそれぞれのARRを計測することにより高い感度・

特異度を得ることができると報告³⁸⁾もある。しかしながら、スクリーニングは簡潔であることが必要なことから、単回測定でのスクリーニングを原則とし、降圧薬や採血条件を考慮して、適宜、再検査の実施が推奨される（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。

CQ6 ARR単独とARRとPACの組み合わせではいずれが優れているか

ステートメント

1. 2つのスクリーニング法の感度・特異度に明らかな差があることを示した報告はない。
2. ARR単独では偽陽性が多くなることから、ARR高値(>200)とPACが一定値以上(>120 pg/ml)であることを組み合わせたスクリーニングが推奨される（エビデンスVI）、（推奨グレードC1）。
3. PAC<120 pg/mlでもPAは完全には否定できない（エビデンスV）。

-(エビデンス)-

PAのスクリーニングにはARR(PAC/PRA[あるいはARC]比)単独³⁹⁾の他、ARR高値とPAC高値の組み合わせ、ARR高値、PAC高値とPRA低値の組み合わせなど、異なる指標が用いられているが、各スクリーニング指標の感度、特異度の差は明らかではない。スクリーニング指標をARR高値のみ、ARR高値+ARC低値、ARR高値+ARC低値+PAC高値、の3者で比較した場合の陽性率は各々7.0%，3.8%，0.2%で、用いる指標によりスクリーニング陽性率は大きく異なる²¹⁾（エビデンスIV）。ARRのカットオフ値は施設や国により異なり文献上、200~500の値が使用されている。カットオフ値を低くすると感度は向上するが特異度は低下し、カットオフ値を高くすると特異度は向上するが感度は低下する。わが国では、スクリーニング試験では感度を優先する必要があるとの立場から、日本高血圧学会JSH2014⁴⁰⁾、日本内分泌学会ガイドライン⁴¹⁾はいずれもARR>200を推奨している。

ARRの最大の課題は、分母であるPRAの影響が大きいことで、①低レニンによる偽陽性が少なくないこと、②PRAの下限値の施設間差(0.1~0.6 ng/ml/h)が、有病率の施設間差の原因になることが指摘されている⁴²⁾（エビデンスVI）。特に、高齢者では低レニンを示すことが多く、判定に際して年齢の因子を考慮する必要がある。低レニンによる偽陽性を避けるため、レニンに一定の下限を設けること⁴³⁾やPACが一定値以上であることを条件とすることが報告されている。Mayo ClinicではARR \geq 200に加えてPAC \geq 150 pg/ml、PRA<1.0をスクリーニング陽性基準としている⁴⁴⁾（エビデンスVI）。わが国におけるPRAの測定下限は0.1 ng/ml/hであることから、ARR単独による偽陽性率を避けるため、ARR高値に加えてPACが一定値以上であることを組み合わせ判定することが望ましい。PACの下限値として文献上は>150 pg/mlが最も多いが、JSH2014⁴⁰⁾ではPACがより低いPAが経験されることから、PAC>120 pg/mlが推奨されている（推奨グレードC1）。一方、PAC<120 pg/mlであってもPAは完全には否定できない点にも注意が必要である（エビデンスV）。また、近年、PRAの代わり、直接測定によるARCを用いた報告⁴³⁾⁴⁵⁾があり、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

CQ7 機能確認検査は何種類の実施が推奨されるか**ステートメント**

1. 2種類の機能確認検査の陽性確認は1種類のみの陽性確認よりも特異度が高いと考えられるが、陽性検査数と診断の感度・特異度、費用対効果に関するエビデンスはない。
2. 機能確認検査は少なくとも1種類の陽性の確認が推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードB)
[コンセンサス]

(エビデンス)

機能確認検査はアルドステロンの自律性・過剰分泌を確認する内分泌学的検査である。推奨検査の種類および実施検査数は学会、国毎で異なる。日本内分泌学会のガイドライン⁴¹⁾ではカプトプリル試験、フロセミド立位試験、生理食塩水負荷試験から2種類以上の実施を推奨しており、2種類が陽性の場合にPAの確定診断としている。日本高血圧学会JSH2014⁴⁰⁾ではカプトリル試験、フロセミド立位試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験から、少なくとも1種類の陽性を確認することを推奨している。米国内分泌学会のガイドライン²⁵⁾ではカプトリル試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験、フルドロコルチゾン負荷試験から1つの実施を推奨している。また米国臨床内分泌外科学会は学会ホームページ⁴⁶⁾上でカプトプリル試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験の3者をPA機能確認検査に掲げている。さらに米国臨床内分泌学会・米国臨床内分泌外科学会の合同による副腎偶発腫診療ガイドライン⁴⁷⁾では、機能確認検査に生理食塩水負荷試験と経口食塩負荷試験の2つを取り上げ、推奨の項には経口食塩負荷試験のみを記載している。

このように現状では、日本内分泌学会のみが少なくとも2種類の実施を推奨している。2種類の機能確認検査の陽性確認は1種類のみの陽性よりも特異度が高いと考えられるが、陽性数と診断の感度・特異度を検証した報告はなく、費用対効果も未確立である。また、PAを対象とした海外の論文の大多数は1種類の検査を用いている。以上から、PAの機能確認検査では少なくとも1種類の陽性を確認することが推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードB), [コンセンサス]。1種類の検査が陰性でもPAは確実には否定できないことから、個々の症例の状況に応じて適宜、追加検査の是非を判断する。一方、スクリーニング陽性のすべての例で機能確認検査は必須ではないとされ⁴⁸⁾、特にARRとPACが高値の場合(ARR>1000, PAC>250pg/ml)は機能確認検査の省略が可能であると報告⁴⁹⁾されている。

CQ8 機能確認検査としてどの検査が最も推奨されるか

ステートメント

- 機能確認検査のいずれかの検査が他と比較して感度・特異度でより優れていることを示すエビデンスはない。
- 実施の容易さ、安全性の面からますカプトブリル試験の実施が推奨されるが、症例ごとに個別に実施検査を選択する必要がある(エビデンスIV)、(推奨グレードC1)。

エビデンス

カプトブリル試験、生理食塩水負荷試験、フロセミド立位試験、経口食塩負荷試験が機能確認検査として実施されている(表4)。カプトブリル試験の感度は66~100%、特異度は68~90%である。心不全などで他の検査の実施が不可の場合でも比較的安全に施行可能で、外来でも実施可能である。稀にACE阻害薬による血管浮腫の報告があるため、実施に際しては注意を要する。ARBやACE阻害薬の長期服用者における本試験の診断的意義は未解明で、今後、検討が必要である。生理食塩水負荷試験の感度は83~88%、特異度は75~100%であり、比較的特異度が高いのが特徴である⁵⁰⁾⁵¹⁾。副作用として血圧上昇、血清カリウムの低下があることから、コントロール不良の高血圧、腎不全、心不全、重症不整脈、重度の低カリウム血症の患者では施行すべきではない。フロセミド立位試験は長年わが国においてレニン抑制剤を評価する検査として汎用されており、わが国のガイドライン(日本内分泌学会、日本高血圧学会)でもPAの機能確認検査として推奨されているが、ROC解析におけるAUCはARRよりも小さいことが報告⁵²⁾されており、海外でも機能確認検査に含まれていない。さらに、副作用として低カリウム血症、低血圧とそれに伴う検査中の転倒、意識消失の危険性があり、機能確認検査としての意義は少なくなっている。経口食塩負荷試験は24時間尿中アルドステロン $\geq 12\mu\text{g}/\text{日}$ をカットオフ値とした場合の感度96%、特異度93%と報告されている⁵³⁾。心機能低下例や重症高血圧症例などにおける危険性、24時間蓄尿の煩雑性、腎機能障害例における偽陰性などのデメリットがある。その他、海外ではフルドロコルチゾン試験(感度87%、特異度97.3%)⁵⁴⁾が実施されているが、実施手技の複雑さ、費用の点からわが国での実施の実績は乏しい。迅速ACTH試験⁵⁵⁾も感度98%、特異度

表4 機能確認検査の概要

機能確認検査	感度・特異度	陽性判定基準 ⁴¹⁾	特徴・注意点
カプトブリル試験	感度66~100% 特異度68~90%	負荷後(60分または90分) ARR >200 (またはPAC/ARC >40 , PAC >120)	副作用：稀に血管浮腫
生理食塩水負荷試験	感度83~88% 特異度75~100%	負荷4時間後PAC >60	副作用：血圧上昇、低カリウム血症 禁忌：コントロール不良の高血圧、腎不全、心不全、重症不整脈、重度低カリウム血症。
フロセミド立位試験	感度、特異度 データなし	負荷後(2時間)PRA <2.0 (または負荷後ARC <8.0)	副作用：低カリウム血症、低血圧
経口食塩負荷試験	感度96% 特異度93%	尿中アルドステロン $>8\mu\text{g}/\text{日}$ (尿中Na $>170\text{mEq}/\text{日}$)	副作用：血圧上昇、低カリウム血症 禁忌：生食負荷試験と同じ。腎不全で偽陰性

PAC : pg/ml, PRA : ng/ml/hr, ARC : 活性型レニン濃度 (pg/ml)

度94%で有用と報告されているが、その他国内外からの報告はなく、さらにエビデンスの蓄積を要する。一方、APAではアルドステロンの反応性が高く、PAのサブタイプ診断に有用であるとの報告⁵⁶⁾がある。

機能確認検査間の比較では、カプトプリル試験(25mg内服2時間後)と経口食塩負荷試験(尿中Na \geq 300mEq/日、3日後)のPACのカットオフ値 \geq 85pg/mlを陽性と診断した場合の感度は各々97%，100%で同程度であった⁵⁷⁾。またAPA確定診断において生理食塩水負荷試験の感度、特異度はカプトプリル試験よりやや優れていること(P=0.054)，また生理食塩水負荷試験は1日塩分摂取量の影響を受けないが、カプトプリル試験では食塩を7.6g/日以上摂取することが診断精度向上に重要であるとの報告⁵⁸⁾がある。

以上より、いずれかの検査が他の検査よりも感度、特異度が優れていることを示す明確なエビデンスはない。検査の安全性や実施の簡便さを考慮して、まずカプトプリル試験の実施が推奨されるが、症例ごとに合併症や医療環境を考慮し、適切に実施する検査を選択する必要がある(エビデンスIV, (推奨グレードC1))。

各論

4

病型・局在診断

CQ9 病型診断に非観血的検査は有用か

ステートメント

1. 非観血的検査所見によるPAの病型診断法が報告されており、APAの可能性の高さの評価とAVSの必要性が高い症例を選択する参考所見となるが（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）、AVSの代替えとなるエビデンスは未確立である。

（エビデンス）

PAの最も標準的な病型診断法はAVSであるが、PAは頻度が高い疾患である一方、AVSは侵襲を伴う検査法で、技術的習熟が必要なため施行可能施設が限られていることから、より簡便な非観血的手法での病型診断が試みられている。核医学検査では、DEX抑制下副腎シンチグラフィ（I-131 Norcholesterol, NR59）が行われてきたが、planar像では腫瘍径への依存度が高く⁵⁹⁾、また他臓器への非特異的な取り込みも多いため偽陽性が多かった。近年汎用されているSPECT/CT像はplanar像よりも感度、特異度が優れないと報告⁶⁰⁾されているが、機能の定量的評価は容易ではない。¹¹C Metomidate-PETがAVSとほぼ同等の感度、特異度で局在診断が可能であるとの報告⁶¹⁾（エビデンスV）があるが、MetomidateはCYP11B1にも結合しCYP11B2に特異的ではない。

機能検査による病型鑑別法も報告されている。DEX抑制下ACTH試験において、負荷後90分のPAC 37.9ng/dlの場合、APA診断の感度91.3%、特異度80.6%との報告⁵⁶⁾があり、その後の追試報告もある⁶²⁾（エビデンスIV）。生食負荷試験では、4時間後PAC 311pg/mlの片側性PA診断の特異度100%、感度50%，2時間後PAC 282pg/mlの片側性PA診断の特異度100%，感度56%と報告⁶³⁾されている。さらに、血清カリウム、PAC、カプトプリル試験後PACを用いた病型予知スコアが5点以上の場合の片側性PA診断の特異度95%，感度75%と報告⁶⁴⁾（エビデンスIV）されている。さらに早朝6時のPACが217.5pg/mlの感度90.0%，特異度83.3%，24時間尿中アルドステロン14.5μg/日の感度75.9%，特異度88.9%との報告⁶⁵⁾がある。最近、末梢血中のハイブリッドステロイド18-oxocortisol⁶⁶⁾（エビデンスIV）、血中ステロイドプロファイリング⁶⁷⁾（エビデンスIV）によりAPAの診断が予測可能との報告もあるが、いずれも保険適用はなく、臨床的有用性は今後の課題である。

このように様々な非侵襲的検査によるPAの病型診断法が報告されており、片側性PAあるいはAPAの診断およびAVSの適応選択に際して参考所見になると考えられるが（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）、診断の特異性は今後さらに多数例での検証が必要である。

CQ10 局在診断に副腎CTは推奨されるか

ステートメント

1. APAは腺腫サイズが小さいことから、腫瘍の有無と局在の確認のため、まずthin sliceでのSDCTの撮影が推奨される(エビデンスVI)(推奨グレードC1)。
2. 臨床的にAVS実施が予想される場合は、空間分解能が高く、撮影時間の短縮による患者負担の軽減(エビデンスV)と副腎静脈の確認が可能(エビデンスVI)な造影MDCTが推奨される(エビデンスIV)(推奨グレードC1)。
3. 稀ではあるが予後不良な副腎癌の除外診断に有用である(エビデンスIV)(推奨グレードC1)。
4. CKDステージG3b以降では、造影剤腎症の発症リスクを考慮して、検査前の生理食塩水の点滴静注が推奨される(推奨グレードA)。

(エビデンス)

PAの機能確認検査が陽性の患者で、手術希望がありかつ手術適応がある場合は、病変が片側性か両側性かの正確な病型診断が必要である。米国内分泌学会のクリニカルガイドライン²⁵⁾は病型決定にCTが必須であるとしており、日本内分泌学会のガイドライン⁴¹⁾でも、各種副腎腫瘍の鑑別診断に腹部CTが必須であるとしている(エビデンスVI)。このため、まず副腎CTを実施し、副腎腫瘍の有無と局在を確認する必要がある。しかし、副腎では非機能性腺腫の頻度が高い一方、CTでは検出できないミクロ腺腫によるPAも存在¹³⁾するため、PAの局在診断における副腎CTの感度、特異度は高くないことから、最終的な局在診断のためには、CT所見にかかわらずAVSの実施が推奨される。

APAの腫瘍サイズは平均 $12.2 \pm 0.08\text{ mm}$ (SEM)で、 1.5 cm 未満が多いこと⁶⁸⁾から、thin slice(スライス幅3mm以下、できれば1mm)による撮影が推奨される(エビデンスVI)(推奨グレードC1)。単純CTでCT値10HUを閾値とした場合、APAの腫瘍検出の感度79%、特異度96%で、low densityの腫瘍の方がPAの可能性が高い⁶⁹⁾。一般的の副腎腺腫ではCT値18HUをカットオフとした場合、単純CTの感度・特異度は85%、100%、造影CTでは10%、100%で、むしろ単純CTが造影CTより優れていると報告⁷⁰⁾されている。PAでは一般に造影CTにより腺腫と非腺腫部のコントラストが増強することが経験されるが、両者の差を示す明確なエビデンスはない。

PAでの報告はないがMDCTは一般に一度に多数の断層画像を得ることで撮影時間の短縮と患者負担の軽減ができるとともに、空間分解能が高く、MPR像の再構築により3D画像を作成できるためSDCTより感度・特異度ともに優れている⁷¹⁾(エビデンスV)。一方、SDCTより被曝線量が27%増加するが、近年の低線量被曝CTの開発によりAIDR(adaptive iterative dose reduction)を用いた320列MDCTでは64列のヘリカルCTと比較して、画像の分解能を低下することなく被曝量を有意に減少可能と報告⁷²⁾されている。さらに、造影MDCTでは右副腎静脈の走行の確認が可能⁷³⁾(エビデンスVI)で、AVSの成功率の向上に有用であることが示唆されている。以上から、APA検出にはSDCTよりMDCT、特に、より多列の造影MDCTが有用であると考えられる(エビデンスVI)(推奨グレードC1)。

アルドステロン産生副腎癌(Aldosterone Producing Adrenocortical Carcinoma: APAC)の頻度は極めて低いが、予後不良で治療法も大きく異なるため、患者の手術希望の有無にかかわらず、除外診断は重要である(エビデンスVI)。特に、ARR高値、著明な低カリウム血症、大きな副腎腫瘍では副

腎癌を疑う必要がある⁷⁴⁾。副腎癌は腫瘍の大きさに加えて不均一な造影効果が特徴である。さらに、囊胞および骨髓脂肪腫を除くと、10分後のRelative Percentage Washout(RPW)37.5%では悪性疾患は感度100%，特異度95%，ROC解析によるRPWのAUCは0.985で、Absolute Percentage Washout(APW)の0.89、単純CT(<0HU)の0.912と比較して大であった⁷⁵⁾(エビデンスIV)(表5)。以上から、良悪性の鑑別には造影CTによるRPWが有用である(推奨グレードC1)。

一方、造影剤の使用に際して、CKDステージG3b(GFR<45ml/min/1.73m²)以降での造影剤腎症の発症リスクが高いことから、検査前には生理食塩水の点滴静注が推奨される⁷⁶⁾(推奨グレードA)。その際、血圧上昇と低カリウム血症の増悪に注意する。また、汎用されている非イオン性造影剤での造影剤アレルギー(様反応)の発現率は3.13%，重症例は0.04%と報告⁷⁷⁾され、特に、アトピー性皮膚炎や気管支喘息の既往があれば造影剤アレルギーのリスクが増加することから、ステロイド投与下での実施⁷⁸⁾を考慮する。造影剤アレルギーの既往がある場合にはMRIの実施が推奨される(エビデンスIV)、(推奨グレードC1)。いずれの場合も検査実施に際して十分なインフォームドコンセントが必要である。

表5 造影CTにおけるRPWとAPWの計算式

$$\begin{aligned} \text{RPW (Relative Percentage Washout)} &= 100 \times (\text{EA-DA}) / \text{EA} \\ \text{APW (Absolute Percentage Washout)} &= 100 \times ([\text{EA-DA}] / [\text{EA-PA}]) \\ \text{EA} &: \text{attenuation on contrast-enhanced Scans (HU)} \\ \text{DA} &: \text{attenuation on delayed contrast-enhanced scans (HU)} \\ \text{PA} &: \text{precontrast attenuation, and all attenuation (HU)} \end{aligned}$$

CQ11 副腎MRIと副腎CTはどのように使い分けるか

ステートメント

- 副腎腺腫検出におけるCTとMRIの感度・特異度の差を示す明確なエビデンスはないことから、まず、検査実施が容易かつ検査費用が安価なCTの実施が推奨される(エビデンスIV)、(推奨グレードC1)。
- 造影剤アレルギーでCT実施に制約がある場合はMRIを実施する(エビデンスIV)、(推奨グレードC1)。

-(エビデンス)-

副腎腺腫の検出においてCTおよびMRIは超音波よりも検出感度に優れている⁷⁹⁾。APA(1~4.75cm, 平均2.2cm)においてCTとMRIを比較した検討では、CTでの感度85%，特異度95%，陽性的中率(Positive predictive value: PPV)95%，陰性的中率(Negative predictive value: NPV)86.5%，MRIでの感度85%，特異度95%，陽性的中率89.5%，陰性的中率86.5%で、両者の感度・特異度・陰性的中率に差はなかったが、CTの陽性適中率はMRIよりも高い⁸⁰⁾。一方、副腎腫瘍(0.8~3.3cm, 平均1.5cm)の検出において、単純CTで10HU以上の腫瘍ではchemical shift MRIが感度・特異度ともに100%で、MRIの方が優れている⁸¹⁾。しかし、APAの77.3%は≤10HUを示すことから⁸²⁾、CTとMRIには明らかな差はないと考えられる。それゆえ、まず、検査時間が短くかつ費用が安価なCTが第一選択の画像診断として推奨される⁸³⁾(推奨グレードC1)。しかし、1cm未満のAPAではCTでの検出率も25%未満であり⁸⁴⁾、CTで検出できなくてもAPA

の存在を否定できない。さらにCTによる被曝にも留意する必要がある。通常、腹部CTの被曝量は5~30mSv程度⁸⁵⁾で、単回撮影では一般成人への影響はほぼないが、小児・胎児では放射線感受性が高く、その閾値は100~200mSvとされること⁸⁵⁾から、単純CTで10HU以上の腫瘍の場合や小児、妊婦ではMRIの実施が推奨される。小児、妊婦ではリスク・ベネフィットを十分に考慮し実施適応を決定する必要があり、妊婦では胎児の安全性を考慮し、妊娠4ヶ月未満ではMRIを実施しない(エビデンスVI)、(推奨グレードC2)。

CQ12 副腎シンチグラフィはどのような場合に推奨されるか

ステートメント

- AVSが実施困難、不成功あるいは患者が希望しない場合には、DEX抑制下副腎シンチグラフィ SPECTあるいはSPECT/CTを実施する(エビデンスIV), (推奨グレードC1).
- 副腎腫瘍の検出感度は造影CTが副腎シンチグラフィ SPECTより優れているが、APA診断の特異度、陽性的中率、陰性的中率は後者がより優れている(エビデンスIV).

(エビデンス)

非腫瘍部のコルチゾール产生による核種の取り込みの影響を除外するため、DEX抑制下で実施する⁵⁹⁾ (推奨グレードC1)。近年では、シンチグラフィの断層撮影であるSPECTが一般的である。CTとAVSにて局在診断が確定されなかったPA患者において、副腎シンチグラフィ(I-131 Norcholesterol, NP-59)とCTの診断能を比較した検討では、副腎造影CTの感度、特異度、陽性適中率(Positive predictive value: PPV)、陰性的中率(Negative predictive value: NPV)は各々81.8%, 22.2%, 72.0%, 33.3%, 8mg DEX前処置の副腎シンチグラフィ SPECTでは各々68.2%, 66.7%, 83.3%, 46.2%で、腫瘍の検出感度は造影CTが優れていたが、特異度、PPV、NPVはいずれも副腎シンチグラフィ SPECTが優れていた⁶⁰⁾(エビデンスIV)。さらに、両検査を組み合わせたSPECT/CTの感度、特異度、PPV、NPVはそれぞれ81.8%, 66.7%, 85.7%, 60.0%で、各々の単独よりも診断能が向上した⁶⁰⁾。しかし、NP-59の集積は主に腫瘍径と相関し、アルドステロン産生性との相関は弱いため、ミクロ腺腫では偽陰性や両側性の集積による偽陽性の可能性があること⁵⁹⁾⁸⁶⁾、検査の所要時間が長いこと、検査可能施設が限定されること、などの欠点がある。さらに、米国では副腎シンチグラフィは使用不可能で、米国内分泌学会クリニカルガイドライン²⁵⁾にも記載がない。以上から、AVSが実施困難、不成功あるいは患者が希望しない場合には、DEX抑制下副腎シンチグラフィ SPECTあるいはSPECT/CTの実施が推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードC1)。手術適応はこれらの画像検査とその他の検査結果を総合して慎重に決定する必要がある。

各論**5****副腎静脈サンプリング (AVS)****CQ13 局在診断にAVSは推奨されるか****ステートメント**

1. AVSは機能的局在診断法で、適切に施行された場合はCT/MRIより感度・特異度に優れるところから、手術を考慮する場合はAVSの実施が推奨される(エビデンスI), (推奨グレードA).
2. 患者の年齢など一定の要件を満たす明らかな片側副腎腫瘍症例では、十分なインフォームドコンセントの上でAVSを省略することも考慮する(エビデンスV), (推奨グレードC1).

(エビデンス)

AVSとCTまたはMRIによる局在診断の一一致率は約60%で、CT/MRIのみで診断した場合の正診率は低いこと、CTで明確な副腎腫瘍を認めない場合でも約20%がAVSで片側性と判定されることなど、多くの報告^{68)87)~92)}でAVSはCT/MRIより局在診断に有用とされている(エビデンスIV)。副腎アドステロール(NP-59)SPECT/CTは従来のシンチグラフィよりも解像度、局在診断の点で優れており、APAの検出に有用であるとの報告⁶⁰⁾もあるが、局在診断における感度、特異度がAVSより優れているとの報告はない⁹³⁾(エビデンスV)。それゆえ、PAの手術を考慮する場合には、現時点ではAVSが最も標準的な局在診断法である(エビデンスI), (推奨グレードA)。

しかし、35歳以下でCTにて片側副腎に1cm以上の腫瘍を認める場合にはCTで腫瘍が検出された側の副腎を摘出して良いとする報告⁸⁸⁾⁹⁰⁾⁹²⁾(エビデンスV)や52歳未満、血清カリウム<3.4mEq/l、フロセミド立位試験前後のPACの比<1.45の場合にAVSを省略できるとの報告⁹⁴⁾がある(エビデンスV), (推奨グレードC1)。これらは、若年者では副腎偶発腫が少ないため、典型的なPAの臨床所見を呈し、CTで片側性腫瘍を認める場合はその腫瘍が責任病変である可能性が高いことを示唆している。それゆえ、一定の要件(35歳以下、低カリウム血症、CTで片側性腫瘍など)を満たす例ではAVSの省略を考慮して良いが、十分なインフォームドコンセントと慎重な手術適応が重要である。AVSの合併症としてカテーテル挿入時の血管外出血があるが、専門施設では稀であり、観血的処置を必要とすることはほとんど無いとの報告がある⁹⁵⁾。また、AVS実施に際しては常に被曝線量の低減に配慮する必要がある(推奨グレードB)。

以上から、手術を考慮する場合にはAVSの実施を原則とし、AVSが実施不可の場合やAVSが不成功の場合には、患者の年齢や検査所見、CT/MRI、副腎シンチグラフィなど他の所見から手術適応を総合的に判断する。その場合は、患者への十分なインフォームドコンセントが必要である。

CQ14 AVSの成功率を向上させる方法は何か

ステートメント

1. 造影MDCTは右副腎静脈の解剖学的走行の確認に有用(エビデンスV)であることから、右副腎静脈でのカテーテル挿入の成功率を向上させる(エビデンスVI), (推奨グレードC1).
2. 迅速コルチゾール測定はAVS術中にカテーテル挿入の成否を判断できることから、経験の少ない施設におけるAVSの成功率を向上させる(エビデンスIV), (推奨グレードC1).

-(エビデンス)-

AVS不成功の原因として最も多いのが右副腎静脈への挿入不成功である。右副腎静脈と下大静脈や副肝静脈との解剖学的位置関係が個々の患者で異なることが報告⁷³⁾⁹⁶⁾されていることから、事前のMDCTにより右副腎静脈の位置を確認⁷³⁾⁹⁷⁾(エビデンスV)しておくことで挿入の成功率が向上することが期待される(エビデンスVI).

AVS術中の迅速コルチゾール測定についても、ACTH負荷なしの場合は成功率が55%以下の施設⁹⁸⁾⁹⁹⁾、ACTH負荷の場合は成功率が81%以下の施設^{99)~103)}で検討され、いずれも成功率の向上が示されている(エビデンスIV)。AVS成功率がもともと高い施設における成功率への影響は検討されておらず不明である。従来用いられているアッセイ法では、結果判明まで少なくとも数十分を要しAVSの所要時間を長くすること、測定機器の費用負担の問題などから現実的にはその導入が難しい^{96)98)99)101)~105)}。しかし、オーストラリア、イタリアの一部の施設で用いられているコルチゾール測定法では、時間的問題は解決している¹⁰⁵⁾。わが国でも免疫クロマトグラフィにより短時間でコルチゾール濃度の定性的な判定ができるキットが開発されている¹⁰⁶⁾。一方、コルチゾール産生腺腫を合併している症例では、AVS術中コルチゾール測定の有用性が低下する可能性があるので注意を要する。

また、右副腎静脈への挿入の判定については、AVS術中に逆行性静脈造影の画像を3次元表示できるcone-beam CT(rotational angiography)を使用することによってカテーテル挿入の正しい診断ができる例が多くなるとの報告¹⁰⁷⁾(エビデンスIV)もある。

CQ15 AVS 施行時に ACTH 負荷は推奨されるか

ステートメント

- ACTH負荷を行うと Selectivity Index(SI)が上昇し、AVSの成功率が向上することから、ACTH負荷が推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードC1).
- ACTH負荷により、片側病変の正診率が上昇、不变、低下するといいういづれの報告もあり(エビデンスV), ACTH負荷が局在診断能を向上させるとのエビデンスは未確立である。
- ACTH負荷の方法は、術者がAVSの手技に習熟している場合は静注法でよいが、副腎静脈採血に時間をする場合には静注法と点滴法の併用が推奨される(エビデンスV), (推奨グレードC1).

-(エビデンス)-

AVSに際して世界の主要な施設の過半数がACTH負荷を実施¹⁰⁸⁾しているが、その臨床的意義は未確立である。ACTH負荷の有無によるAVSの成功率の比較は7つの報告がある。ACTH負荷の方法は静注法^{108)~113)}、点滴法¹¹⁰⁾¹¹⁴⁾、静注・点滴法¹⁰⁹⁾¹¹¹⁾があり、ACTHの負荷用量も様々であった¹¹¹⁾¹¹²⁾。AVSの成否はSelectivity Index(SI、副腎静脈と下大静脈または末梢静脈とのコルチゾール濃度の比)で判定されており、カットオフ値は1.1~4.0に分布していた。SIのカットオフ値はACTH負荷前後で同じカットオフ値を用いていた報告^{108)111)~114)}と異なる値を用いた報告¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾がある。後者ではACTH負荷前2.0、負荷後3.0¹⁰⁹⁾、ACTH負荷前1.1、負荷後は3.0(厳格な基準)、2.0(中間的な基準)、1.1(許容可能な基準)をカットオフ値とする報告¹¹⁰⁾がある。またACTH負荷前後でのSIを比較した検討では、多くは負荷方法にかかわらずACTH負荷によりSIの有意な上昇を認めたと報告¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾¹¹¹⁾¹¹²⁾しているが、ACTH静注時にのみ上昇したとの報告もある¹¹⁰⁾。

ACTH負荷量とAVSの成功率との関連については、250 μg静注、100 μg静注および50 μg/h点滴静注、250 μg静注の3種類を比較した検討¹¹¹⁾、および0.1 μg静注と250 μg静注の2種類を比較した検討¹¹²⁾があり、いずれも投与量が多い方の成功率が高かった。AVSの成功率とSIのカットオフ値との関連については、ACTH負荷の前後で同一のカットオフ値を用いた場合^{108)111)~114)}と負荷後のカットオフをより高値に定めた場合¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾のいずれも、負荷後の成功率の上昇が認められた(エビデンスIV)。以上より、ACTH負荷後のSIの上昇とAVSの成功率の向上の観点¹¹⁵⁾から、AVSに際してはACTH負荷の実施が推奨される(推奨グレードC1)。

ACTH負荷前後のLR(副腎静脈のアルドステロン/コルチゾールの左右比)の比較では、ACTH負荷後にLRが有意に低下⁸⁹⁾¹⁰⁹⁾¹¹¹⁾、不变¹¹⁰⁾¹¹¹⁾、上昇¹¹⁶⁾など様々な報告がある(エビデンスV)。LRのカットオフ値を連続的に変化させてACTH負荷前後で病型診断を検討した報告では、いずれのカットオフ値でもACTH負荷後に両側性となる割合が多かった⁶⁸⁾。また、ROC解析によるLRのカットオフ値はACTH負荷前4.7、ACTH負荷後2.6とACTH負荷後が低値になることが報告⁸⁹⁾(エビデンスV)されている。最終診断に対する正診率は、ACTH負荷後のほうが高いとの報告⁸⁹⁾¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾、ACTH負荷の方が低いとの報告^{108)~111)113)}(エビデンスV)があり、ACTH負荷が局在診断の感度、特異度を向上するとの明確なエビデンスはない。ACTH負荷の局在診断に対する影響については今後さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

AVSにおけるACTH負荷の方法には静注⁸⁹⁾¹¹²⁾¹¹³⁾、点滴静注⁹⁰⁾¹¹⁴⁾¹¹⁸⁾、その併用(静注後点滴)¹¹¹⁾¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾の3種類が報告されている。静注におけるACTHの投与量は250 μgが一般的であり、中

等量(100 µg), 低用量(0.1 µg, 250 pg)を投与した報告がある¹¹¹⁾. 点滴での滴下速度は50 µg/h⁹⁰⁾¹¹⁸⁾, 60 µg/h¹¹⁷⁾の報告があり, 低用量として0.5 µg/min(30 µg/h)¹¹¹⁾の報告がある. ACTH負荷から採血までの時間については静注では15分⁸⁹⁾¹¹²⁾, 30分¹¹³⁾, 点滴では15分¹¹⁴⁾, 30分⁹⁰⁾, 静注と点滴の併用では5分, 10分, 15分の複数の採血時間¹¹⁸⁾, 30分¹¹¹⁾の報告がある. 250 µg 静注または100 µg 静注に続く50 µg/h点滴静注, 250 µg 静注の3種類を比較した報告¹¹¹⁾, および0.1 µg 静注と250 µg 静注の2種類を比較した報告¹¹²⁾がある. しかし, ACTH負荷の方法や負荷後の採血時間と, 局在診断の感度, 特異度を比較した報告はなく, 実施方法間の優劣は明らかではない.

以上よりACTH負荷の方法は, それぞれの施設の実情に合わせて選択されるべきであり, 術者がAVS手技に習熟している場合は静注でよいが, 術者がAVS手技に習熟しておらず採血に時間を要する場合には点滴または静注と点滴の併用が推奨される(推奨グレードC1). ACTH負荷から採血までの時間は15分から30分とし(エビデンスV), 静注の場合ACTH負荷から45分または60分以上経過しても採血できない場合点滴を追加する. ACTHの投与量は, 低用量より通常容量の成功率が高いことから静注では250 µgが推奨され, 点滴の場合250 µgを3時間から5時間(50 µg/h~83.3 µg/h)の滴下速度で点滴する(エビデンスVI).

CQ16 AVSのカテーテル挿入の成否判定にはどの指標が推奨されるか

ステートメント

1. AVSのカテーテル挿入の成否の判定には, Selectivity Index(SI)あるいは副腎静脈血中コルチゾール濃度を考慮して判定することが推奨される(エビデンスV), (推奨グレードC1).

(エビデンス)

AVSにおけるカテーテル挿入成功の判定は, 一般に副腎静脈で下大静脈(または末梢)に比べてコルチゾール濃度のステップアップが起こっているかどうかによって行われている.多くの報告ではSelectivity Index (SI, 副腎静脈と下大静脈[または末梢]のコルチゾール濃度の比)を指標としている. SIのカットオフ値は, ACTHを負荷しない条件では1.1~3.0に, ACTH負荷後では2.0~5.0に分布している⁹¹⁾. 世界の24の専門施設にAVSの方法や判定基準のアンケート調査を行ったAVIS(Adrenal vein sampling international study)では, カットオフ値をACTH負荷なしでは2.0, ACTH負荷後は3.0または5.0とする施設が多かったとされている¹¹⁹⁾. SIのカットオフ値の設定の根拠を示した報告では, ACTH負荷なしでのSIのカットオフ値を1.1とした場合にSIのカットオフ値をそれ以上の値にするより正しい診断に対するROC曲線のAUCが大きかったという報告⁶⁸⁾や, ACTH負荷後のSIのカットオフ値を5.0以上とした場合に局在診断を正しく判定できた頻度が高くなり診断に使用可能となるとの報告¹²⁰⁾がある. 一般にSIのカットオフ値を下げるとカテーテル挿入成功例が増加し, カットオフ値を上げるとカテーテル挿入成功の判定の信頼性が増すという関係にあり, どちらを重視するかによって施設ごとにカットオフ値が決定されている. わが国では副腎静脈血中コルチゾール濃度による判定法が報告¹¹⁾されており, カットオフ値はACTH負荷前40 µg/dl, ACTH負荷後200 µg/dlとされているが, カットオフ値の根拠は示されていない.

以上よりAVSのカテーテル挿入の成否の判定には, SIが最も一般的な指標であり, それに副腎静脈のコルチゾール濃度も考慮して判定することが推奨される(エビデンスV), (推奨グレードC1). また, コル

チゾール産生腫瘍を合併する場合は、副腎静脈のコルチゾール濃度でのカテーテル挿入成否の判定には注意を要し、静脈造影の画像などを参考にして総合的に挿入の成功を判定する。

CQ17 AVSによるPA病変の局在判定にはどの指標が推奨されるか

ステートメント

1. 局在判定の指標としてACTH負荷後LR（エビデンスIV），次いでCR（エビデンスIV）が最も一般的で，LR>4かつCR<1をカットオフ値として手術適応を決定することが推奨される（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。
2. ACTH負荷後LRが境界域(2~4)である場合，ACTH負荷前後あるいは判定基準間で局在判定が乖離した場合は，CR<1（エビデンスIV），副腎静脈PAC（エビデンスVI）および臨床所見（低カリウム血症，副腎CT所見，年齢など）（エビデンスVI）を考慮して総合的に局在判定し，慎重に手術適応を決定する（推奨グレードB）。

（エビデンス）

AVSによるPA局在診断(片側性か両側性か)には，Lateralized ratio(LR)([A/C]_{高値側}/[A/C]_{低値側})，Contralateral ratio(CR)([A/C]_{低値側}/[A/C]_{下大静脈未梢側})，Ipsilateral ratio(IR)[A/C]_{高値側}/[A/C]_{下大静脈未梢側})，副腎静脈PACなど，様々な指標が用いられている。ACTH負荷有無の両者の指標が報告されているが，負荷後の数値がより一般的である(表6)。

AVSの指標と判定基準の妥当性は手術後の臨床経過をアウトカムとして評価することが重要である。多施設後ろ向き研究により，ACTH負荷後のLR>4で片側副腎摘出術を受けた症例の術後アウトカムを解析した結果，CR低下群はCR非低下群と比べて術後PACは低いが，血圧値には差を認めないことから，CR低下の有無にかかわらず，LR>4が術後アウトカムの指標になると結論している^[21]。しかし，アウトカムの重要な指標である血圧の測定法についての記載はない。10種類の判定基準(LR：2基準，LRとCRの併用：5基準，IR：1基準，A ratio：1基準，CR：1基準)を比較し，ACTH負荷後の4基準の中で，ACTH負荷後LR>4が最も優れていたとの報告^[22]がある。また，ACTH負荷後LR>4の感度95.2%，特異度100%，CR<1の感度93.4%，特異度67.9%との報告^[90]もある。即ち，ACTH負荷後LR>4の有用性を示唆する報告が多く，世界の診療実態を調査したAVIS研究^[119]でもACTH負荷後LR>4が最も多く使用されている（エビデンスIV）。一方，82例(APA61例，非手術例21例)を対象にACTH負荷前後のLR，A ratio，PAC，A/CをROC解析した結果，ACTH負荷後LR2.6の感度0.984，特異度1.00であったとの報告^[89]もある。

AVS負荷前の基準として，5種類の指標(PAC，A/C，LR，CR，IR)のROC解析から，LR≥2が最適であるとの報告^[68]や，LR>2の感度100%，特異度27%との報告^[123]もある。

CRに関しては，血圧測定法が記載された単一施設後ろ向き研究にて，AVS負荷前CR低下群が非低下群より術後血圧が低く寛解率も高く，多変量解析でもCRが術後収縮期血圧予知因子であると報告^[124]されている。また，ACTH負荷後のCR<1の有用性が報告^{[124]~[126]}されている（エビデンスIV）。さらに，術後アウトカムの検討から，ACTH負荷後LRがgrey zone(2~4)ではCR<1が予後に密接に関連することが報告^[127]されている（エビデンスIV）。

一方，日本内分泌学会による「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」^[41]では，

表6 PAの局在診断におけるAVSの診断基準に関する報告

	著者・文献	症例数	基準	感度 (%)	特異度 (%)	研究デザイン	ACTH 負荷	PA 診断法	コメント
1	Monticone S, et al ¹²¹⁾	234	LR>4	-	-	後ろ向き 多施設共同	+/-	SIT or CAP or FU	LR>4ならCR<1の有無は術後血圧に影響しない
2	Young WF, et al ⁹⁰⁾	203	LR>4	95.2	100	前向き	+	OS	CR<1は感度93.6%, 特異度67.8%
3	Webb R et al ¹²²⁾	108	LR>4	88	-	後ろ向き	+	SIT or CAP or FU	10種類の基準の比較。術後経過は基準間で差なし
4	Rossi GP et al ⁶⁸⁾	104	LR≥2	79.7	-	前向き	-	回帰式	PAC, A/C, LR, CR, IRのうち, LRのみがAPAとIHAで差あり
5	Sato F et al ⁸⁹⁾	87	LR>2.6	98	100	後ろ向き	+	記載無し	PAC>13,400 pg/mlは、感度92%, 特異度100%
6	Wolley MJ, et al ¹²⁴⁾	80	LR≥2	-	-	後ろ向き	-	FDC	CR低値は術後予後と関連
7	Episner EA et al ¹²⁵⁾	49	CR<1	80	100	後ろ向き	+	SIT	CR<1はLR>4より優れる
8	Salem V et al ¹²³⁾	41	LR>2	100	27	後ろ向き	-	SIT	最終局在診断は病理のみ
9	Umakoshi H et al ¹²⁷⁾	29	CR<1	-	-	後ろ向き 多施設共同	+/-	SIT or CAP or FU	LR<4ならCR<1が術後PA治癒に関連

(註) SIT: 生理食塩水負荷試験, CAP: カブトプリル試験, FU: フロセミド立位試験, OS: 経口食塩負荷試験, FDC: フルドロコルチゾン抑制試験。

表中は症例数の順に記載。

ACTH負荷後のLR>2.6またはCR<1に加えて、ACTH負荷後の副腎静脈PAC>14,000 pg/mlによる過剰側判定が推奨されており、APAの腫瘍側と非腫瘍側の比較から13,400 pg/mlの感度、特異度が100%とも報告⁸⁹⁾されている(エビデンスVI)。しかしながら、機能確認検査(カブトプリル試験および生食負荷試験)陰性の症例で副腎静脈PACが高値を示すことも報告¹²⁸⁾されており、PAC絶対値の評価基準は今後、さらに検討を要する。

以上の結果から、AVSにおける局在診断においてはACTH負荷後LR、次いでCRが最も一般的な判定指標であり、特に、ACTH負荷後LR>4かつCR<1をカットオフとして手術適応を決定することが推奨される(エビデンスVI), (推奨グレードC1)。現時点では明確なエビデンスはないが、LR>4とCR<1の組み合わせは診断精度を向上することが期待される。一方、ACTH負荷前後あるいは判定指標間で局在診断の乖離を認める場合やLRが境界域("grey zone": 2~4)の場合は、AVSの所見(CR<1、副腎静脈PAC)やPAに特徴的な臨床所見(低カリウム血症、副腎CTでの腫瘍の存在、年齢など)を考慮して、総合的に局在判定、手術適応を決定することが推奨される⁹⁶⁾(推奨グレードB)。さらに、LRは左右の相対比であることから、両側性と診断された場合に病変が過形成か両側性APAかの鑑別は困難である点にも留意する必要がある。

CQ18 コルチゾール同時産生PAにおいて推奨される局在診断方法は何か

ステートメント

1. コルチゾール同時産生PAでの局在診断にもAVSは有用であるが、LRではなく副腎静脈PACの左右比で判定するのが望ましい(エビデンスV)、(推奨グレードC1)。
2. アルドステロン・コルチゾール同時産生腫瘍が同側であれば副腎シンチグラフィも有用である(推奨グレードC1)。

—(エビデンス)—

CTで腫瘍が確認されたAPAがコルチゾールを同時産生している場合、対側副腎のコルチゾールは低下するため、SIは低下する。また対側副腎のA/C比は増加し、患側副腎のA/C比は低下する結果、LRは低下して偽陰性となることが予想される。したがってLRでの局在判定の精度は低くなるため、副腎静脈PACの左右比(AR)で判定することが推奨される(推奨グレードC1)。サブクリニカルCushing症候群とPAを合併した8症例のうち、AVSを実施した6例においてLRではなく、PACの左右比(aldosterone ratio : AR)やコルチゾールの左右比がそれぞれのホルモンの分泌優位側の判定に有用との報告¹²⁹⁾(エビデンスV)がある。AVSでは10例中7例(70%)で局在診断が可能であったのに対し、副腎シンチグラフィでは19例全例(100%)で局在診断可能であったとの報告¹³⁰⁾があり、副腎シンチグラフィの有用性が示されている(推奨グレードC1)。

コルチゾール・アルドステロン同時産生腺腫はAPAと比較して年齢が高い、腫瘍径が大きい(>2cm)、血中ACTHが低値、低カリウム血症やPAC増加の程度は軽度という特徴がある¹²⁹⁾¹³⁰⁾。Expert Consensus Statement⁹⁶⁾において、腫瘍径が大きい(>3cm)APAであれば必ずAVS実施前に1mg DEX抑制試験(一晩法)を実施してCushing症候群あるいはサブクリニカルCushing症候群の合併を除外する必要があり、コルチゾールの同時産生が証明できれば、AVSを施行せずに直接手術の施行を推奨している。しかしアルドステロンとコルチゾールの過剰分泌が必ずしも同側とは限らないこと¹²⁹⁾から、術前にはAVSや副腎シンチグラフィにより各ホルモン過剰産生側の局在を確認することが推奨される¹²⁹⁾¹³⁰⁾。

CQ19 治療法の選択方針は何か

ステートメント

1. ミクロ腺腫を含めて片側性病変の場合は、アルドステロン過剰の正常化と高血圧の治癒・改善が期待できるため、病側の副腎摘出術が推奨される（エビデンスⅢ），（推奨グレードB）。
2. 両側性病変や患者が手術を希望しないあるいは手術不能などの場合は、MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。薬物治療は原則として生涯にわたり継続が必要である（推奨グレードC1）。
3. 生活習慣の修正がPAの高血圧を改善する可能性があるとともに、MR拮抗薬により稀にPAが治癒することが報告されており、個別治療が必要である（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。
4. 治療法選択は、患者個別の状況や希望を考慮して、十分なインフォームドコンセントのもとに決定する（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。

-(エビデンス)-

PAが片側性病変による場合、病側の副腎摘出術はアルドステロン過剰を正常化し、高血圧の治癒や降圧薬減量が可能となる最適の治療法である¹³¹⁾¹³²⁾。これは、CTで陰性あるいはミクロ腺腫(通常径6mm以下)による場合でも同様である¹¹⁾¹³⁾¹³³⁾（エビデンスⅢ），（推奨グレードB）。手術は腹腔鏡下副腎摘出術が標準術式である¹³⁴⁾。術前はMR拮抗薬および他の降圧薬にて高血圧、低カリウム血症、循環動態の異常を是正しておく必要がある¹³⁵⁾。一般に手術予後は、女性、若年、BMI 25以下、術前の血圧が低い、罹病期間が短い、術前の降圧薬の種類が少ない、血清カリウムが低い、腎機能障害の程度が軽いほど良好である^{136)～139)}。

両側性病変による場合、あるいは片側性でも患者が手術を希望しない場合や手術不能な場合はMR拮抗薬などによる薬物治療を行う（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。MR拮抗薬は他の降圧薬と比べて、降圧作用、低カリウム血症の是正の点で優れている¹⁴⁰⁾が、正常カリウム血症例における両者の有効性の差に関するエビデンスはない。また、両側性病変の難治例で副腎全摘術が有効との報告がある¹⁴¹⁾。薬物治療は原則として生涯継続が必要であるが、生活習慣に関わる因子が血圧に影響している可能性があり、生活習慣のは正により血圧の改善と薬物治療が減量できる可能性は否定できない。さらに、稀ではあるがSPRLの長期投与により、IHA^{142)～144)}やAPA¹⁴⁵⁾での治癒例も報告されている。それゆえ、個々の症例で慎重な経過観察を行い、治療方法の決定、変更を行う必要がある（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。

PAの治療法選択は、患者個別の状況や希望を勘案した上で、必要に応じて専門医に相談し、十分なインフォームドコンセントのもとに決定することが推奨される（エビデンスVI），（推奨グレードC1）。妊娠時のPAの臨床経過は不明な点が多く、男児へのMR拮抗薬の影響も不明であるため、拳児希望のある女性では適宜、妊娠前の手術適応を検討する。

CQ20 APAの外科的治療とMR拮抗薬による薬物治療で予後に差があるか

ステートメント

1. APAの治療選択において、副腎摘出術がMR拮抗薬よりも長期的な臓器障害の改善および生命予後の点で優れていることを示す明確なエビデンスはない（エビデンスIV）。

（エビデンス）

わが国の未治療高血圧による平均余命短縮は男性2.2年、女性2.9年である¹⁴⁶⁾。未治療PAの平均余命に関する報告はないが、German Conn's registryでは治療下のPAではEHと比較して心血管事故死は多いが生命予後は同等であると報告¹³²⁾されている。同報告では副腎摘出術が総死亡低下と相関し、わが国の全国規模の後ろ向き研究でもAPAでは手術療法のみが高血圧や低カリウム血症の改善と関連していた¹³¹⁾。それゆえ、APAでは手術療法が薬物療法よりも治療効果が優れていることが示唆されるが、これらの研究ではMR拮抗薬の使用の有無と使用量の詳細は不明である。

APAに対する手術療法とIHA(一部APA非手術例を含む)に対する薬物療法を比較したコホート研究では、高血圧や低カリウム血症の改善に差を認めていない²⁰⁾¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾。最終的にSPRLを平均121mg/日用いた検討¹⁴⁷⁾では、治療1年目における左室肥大への効果は手術療法を行ったAPAで優れていたが、平均6.4年後には薬物治療を行ったIHAなどとの間で差がなく、複合心血管エンドポイント（心筋梗塞、脳卒中、血管再開通治療、持続性不整脈のいずれか）も両群間で差がなかった²⁰⁾。さらに、長期的な臓器障害改善および生命予後の点でAPAにおける副腎摘出術がMR拮抗薬よりも優れていることを示す明確なエビデンスはない¹⁴⁹⁾（エビデンスIV）。しかし、APAの手術例では約45%が治癒することが報告^{149)~151)}されているのに対して、薬物療法では通常、治療を生涯継続する必要がある。それゆえ、APAでは副腎摘出術が第一選択（推奨グレードC1）であり、手術希望や手術適応がない場合に薬物療法が代替治療となる（エビデンスIV）、（推奨グレードC1）。また、極めて稀ではあるがPAでも副腎癌⁴⁴⁾があることから、一定期間後のMRIなどによる画像評価が推奨される（推奨グレードC1）。

CQ21 副腎摘出後の治療効果・予後に影響する因子は何か

ステートメント

1. 術後の高血圧の治癒を予測する因子として、服薬している降圧薬数、高血圧の罹病期間、性別が重要であるが、年齢、腎機能、BMIなども関与する（エビデンスIV）。
2. 術後の腎機能には術前のアルドステロン過剰の程度と期間、GFRが、心血管イベントには年齢、高血圧の罹病期間、総死亡には年齢、糖尿病や虚血性心疾患の合併などが関与する（エビデンスIV）。

（エビデンス）

片側性PAの手術では一般に患側の片側副腎摘出術が行われる。PA患者における片側副腎摘出後の

副腎機能については、予備能は低下するもののACTHの上昇によりコルチゾールは維持されるとの報告があり¹⁵²⁾、残存副腎が正常に機能すれば副腎不全のリスクは少ないと考えられる。

PAによる心血管障害は高血圧および高アルドステロンの両者が関与することから、術後の降圧効果は患者の長期予後の観点から重要である。しかし、PAの副腎摘出後の高血圧治癒率(無治療で140/90 mmHg未満)は約40%とされている¹⁵⁰⁾。術後の高血圧寛解因子としては、術前の降圧薬数、高血圧の罹病期間、性別、年齢、術前の腎機能、BMIなどがある。①術前の降圧薬数2種類以下、②高血圧の罹病期間6年未満、③BMI 25kg/m²以下、④女性、の4因子によるAldosteronoma Resolution Score(ARS)も報告¹⁵⁰⁾されている。①、②、④の項目はその他の研究¹⁵⁰⁾¹⁵¹⁾でも共通して報告されている(エビデンスIV)。さらに腎動脈ドップラーエコーにより算出した腎内動脈血管抵抗の指標Resistive Indexが術後の高血圧の非改善度を予測することも報告されている¹⁵³⁾。

PAでは背景因子を一致させたEHと比較して左室肥大の程度が高いが¹⁾、術後には改善を認めると¹⁾¹⁵⁴⁾。術後の左室肥大の改善度を規定する因子として、術前のPACと高血圧の程度、術後の降圧程度が報告されている¹⁵⁴⁾。副腎摘出によるアルドステロン過剰の是正と降圧が寄与すると考えられる。

PAではアルドステロン過剰により糸球体過剰ろ過を生じ、UAEが増加する¹⁵⁵⁾。PAの治療後(副腎手術またはSPRL投与)数ヶ月以内のGFRとUAEの減少はEHと比較してより顕著であるが、その後9年間のフォローアップではその変化に両群で差を認めないと報告されている¹⁵⁵⁾。PAでは、アルドステロン過剰による尿細管Na再吸収増加、体液量増加を介した腎内血管抵抗の低下に伴う機能的糸球体過剰ろ過を生じ¹⁵⁶⁾、治療後、急速かつ可逆的にGFRとUAEの減少を認める。それゆえ、術前GFRが高値の例では糸球体過剰ろ過の解除によりUAEが減少し腎保護的である。一方、アルドステロン過剰が高度で罹病期間が長いために腎の器質的障害を生じGFRが低下している例では、術後のUAE減少効果が少なく、むしろ腎障害の顕在化を認める¹⁵⁷⁾。

PA治療後の心血管イベント発症に関与する因子としては、一般的な危険因子(喫煙、脂質異常症など)に加えて、年齢(53歳以上)と高血圧罹病期間(11年以上)²⁰⁾、治療後の総死亡に関与する因子として年齢(50歳以上)、糖尿病の合併、狭心症の合併の3因子が報告¹⁵⁷⁾されている(エビデンスIV)。

CQ22 MR拮抗薬間に治療効果の差があるか

ステートメント

- SPRLはEPLより降圧作用が強く、高血圧や心不全での臓器保護作用が示されている(エビデンスII)、(推奨グレードB)。
- EPLはMRへの選択性が高いことから、女性化乳房などの性ホルモン関連副作用が少ない(エビデンスIII)。
- PAの長期予後に対して両者の治療効果に差があることを示すエビデンスはない。

-(エビデンス)-

PAにおけるSPRLとEPLの降圧作用はRCTで比較されている。IHA(n=34)においてSPRL(25~400mg/日)とEPL(25~50mg/日)の降圧作用はほぼ同等であった¹⁵⁸⁾¹⁵⁹⁾。PA(n=54)における適切な用量(SPRL: 12.5~100mg/日、EPL: 25~100mg/日)を用いた検討では両薬剤の降圧効果に差が見られなかった¹⁶⁰⁾。一方、APAとIHAが混在したPA(n=141)での検討では、SPRL

(75~225mg/日)の降圧効果はEPL(100~300mg/日)よりも優れていたが¹⁶¹⁾が、適切な用量設定で比較した結果とはいえない。SPRLは高血圧や心不全での臓器保護作用¹⁵⁸⁾¹⁶²⁾(エビデンスI), (推奨グレードB), EPLは心筋梗塞後の心不全に有効であることが報告¹⁶³⁾されているが、両者の臓器保護効果に差があるか否かは不明である。また、PAの長期予後に対する作用が両者で差があることを示すエビデンスはない。国内ではEPLの投与上限が100mg/日まであり、カリウム製剤との併用が禁忌であることから、アルドステロン過剰と低カリウム血症が高度の例での初期治療に制約がある。しかしながら、EPLはSPRLと比べて女性化乳房などの性ホルモン関連副作用が極めて少ないとから、SPRLの忍容性の悪い例では臨床的に有用である¹⁶¹⁾(エビデンスIII)。

CQ23 通常降圧薬で血圧管理が良好なPAでも副腎摘出術やMR拮抗薬が推奨されるか

ステートメント

1. 片側性PAでは通常降圧薬で血圧管理が良好でも、アルドステロン過剰の正常化と高血圧の治癒・改善が期待できることから、副腎摘出術が推奨される(エビデンスVI), (推奨グレードB)。
2. 非手術例あるいは両側性PAでは降圧効果および腎保護の点からMR拮抗薬への変更または追加が推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードC1)。しかし、長期予後への影響は明らかでなく、個別の患者ごとで治療法を選択する(エビデンスVI), (推奨グレードC1)。

—(エビデンス)—

片側性PAであれば、副腎摘出によりアルドステロン過剰の正常化と降圧薬の中止・減量が期待できることから、血圧管理の状況にかかわらず、原則として手術が推奨される(エビデンスVI), (推奨グレードB)。片側性PAであっても手術希望・適応がない場合や両側性PAでは適切な薬物治療が必要である。降圧薬としては、MR拮抗薬を適用量で使用した場合、通常降圧薬と比べて降圧効果に優れ、他の降圧薬を減量できる可能性が報告¹⁴⁰⁾¹⁶⁴⁾されている。また、正常血圧PAでも心血管系合併症の進展があること¹⁶⁵⁾、ARR高値の低レニン高血圧患者では他の通常降圧薬よりもSPRLの有用性が高いと報告¹⁶⁶⁾されている。さらに、PAの治療後の腎機能の推移をEHと比較した検討では、副腎摘出術またはSPRL(50~300mg/日)による治療後6ヶ月以内でのUAEの減少程度が有意に大であったことが示されている¹⁵⁵⁾。これより、PACが高値を示す例では降圧薬としてMR拮抗薬の追加または変更が推奨される¹⁶⁷⁾(エビデンスIV), (推奨グレードC1)。しかし、通常降圧薬で血圧管理が良好かつ低カリウム血症の合併のないPAにおいて、MR拮抗薬による治療がその長期予後を改善することを示すエビデンスはない。個別の患者の状態や希望を考慮し、十分なインフォームドコンセントのもとに治療法を選択する必要がある(エビデンスVI), (推奨グレードC1)。

CQ24 正常血圧PAでもMR拮抗薬の投与が推奨されるか

ステートメント

1. 正常血圧でも低カリウム血症を伴う片側性PAでは、副腎摘出術あるいはMR拮抗薬などによる適切な治療介入を行う(エビデンスIV), (推奨グレードC1). 治療間での有効性の差を示すエビデンスはない.
2. 血圧、血清カリウムが正常なPAにおいても慎重な経過観察が必要で、個々の患者の状況や希望を考慮して治療方針を決定する(推奨グレードC1).

(エビデンス)

外来での血圧が正常であっても常に仮面高血圧の可能性を考慮する必要がある。正常血圧PA(n=10)と高血圧を呈するPA(n=168)を比較した検討では、正常血圧PAの①全例が女性で、②BMIが小さい、③副腎腫瘍径がより大きい、④低カリウム血症がより高度などの特徴があるとともに、副腎手術が施行された5例では高血圧を呈するPAと同等の降圧効果、低カリウム血症、低レニン高アルドステロン血症の改善を認めたことが報告¹⁶⁸⁾されている。それゆえ、正常血圧であっても、血圧以外が典型的な片側性PAでは、高血圧を伴うPAに準じて適切な治療の実施が推奨される(エビデンスIV), (推奨グレードC1)。副腎摘出術あるいはMR拮抗薬かの治療法選択は、患者個別の状況や希望を考慮して、十分なインフォームドコンセントのもとに決定する。一方、正常血圧PAの多くが正常カリウム血性であるとの報告¹⁶⁹⁾もある。家族性アルドステロン症家系では、正常血圧の同胞においても心肥大や心機能拡張期障害などを認めると報告¹⁶⁵⁾されている。それゆえ、血圧、血清カリウムが正常なPAでも慎重に経過観察を行う必要がある。しかし、副腎摘出術や薬物治療の有効性に関するエビデンスはなく、患者個別の状況や希望を考慮して決定する(推奨グレードC1)。

各論**7****Perspective****1 PAの病因遺伝子**

遺伝性PAには家族性PA(Familial hyperaldosteronism: FH)1型, 2型, 3型が報告されている(PAの1~5%). FH 1(糖質コルチコイド奏効性アルドステロン症)は, *CYP11B1*と*CYP11B2*のキメラ遺伝子が原因である(PAの数%). FH 2は染色体7p22に関連するが原因遺伝子は不明である(PAの約7%). FH 3はカリウムチャネル遺伝子*KCNJ5*の胚細胞変異が原因で両側副腎過形成を呈する. APAの約30~60%において*KCNJ5*の体細胞変異(不活性化変異)が報告¹⁷⁰⁾されたのに続き, Na-K ATPase遺伝子である*ATPIA1*, *ATP2B3*¹⁷¹⁾の不活性化変異やカルシウムチャネル遺伝子*CACNA1D*の活性化変異も報告¹⁷²⁾され, APAはイオンチャネル病としてとらえられている. 今後, 新たな診断法, 治療薬の開発への応用が期待される.

2 アルドステロン測定法の課題

現在, わが国でのアルドステロン測定はRIA法により行われているが, 前抽出なしの直接測定では腎機能低下例で偽高値を示すことがある¹⁷³⁾. 欧米諸国ではより精度の高いLC-MS/MSを用いる施設もある. 同一検体でRIAとLC-MS/MS法を比較した検討¹⁷³⁾¹⁷⁴⁾では, 両者の相関は良好だが, RIAでの値がLC-MS/MSの値より高値(各々33%, 15%)であった. この測定値の違いはRIAでの交差反応性(主に他のステロイドホルモン)の相違を反映すると考えられている. PAのスクリーニング, 生化学診断, 局在診断におけるPACによる判定では, 今後, 測定法の違いによる影響を考慮する必要がある.

3 末梢血 18-oxo-cortisolによるPAの病型診断

従来より, RIAやELISAで測定した24時間蓄尿中18-hydroxy-cortisol(18OHF), 18-hydroxy-corticosterone(18OHB), 18-oxo-cortisol(18oxoF)などがAPAとIHAの鑑別に有用であることが報告してきた.しかし, AVSと比較して低感度で, 正診性が低いことから, 実臨床では応用されていない.近年, 蓄尿中18OHF¹⁷⁵⁾, LC/MS/MSによる末梢血18oxoFと18OHF⁶⁶⁾¹⁷⁶⁾がAPAの病型診断に有用であることが報告され, 今後, AVS実施に先立つ病型診断への応用が期待される.

4 Metomidate-PETによる非侵襲的画像診断

Metomidateは副腎の11 β -水酸化酵素およびアルドステロン合成酵素に特異的な阻害剤であり, ¹¹C-Metomidateは腺腫を始めとする副腎皮質由来の病変部では多量に取り込まれるが, 副腎皮質由来以外の病変部ではごく少量しか取り込まれない¹⁷⁷⁾.副腎腺腫や副腎癌においてDEX投与により病変部位がさらに鮮明になる¹⁷⁸⁾.またPAにおいて腺腫と過形成の鑑別に有用であり, 特異度はほぼ100%と報告されている⁶¹⁾.今後AVSと同等の有用性が期待されるが, ¹¹Cは半減期が20分と短いため, 臨床的実用化に課題がある.最近, CYP-11B2に特異的な化合物が開発¹⁷⁹⁾され, PET-CTによる新たな局在診断法への応用が期待される.

5

分画別副腎静脈採血(Segmental-adrenal venous sampling: S-AVS)

通常のAVSでは片側または両側副腎からのアルドステロン過剰分泌の診断が行われ、片側性例では片側副腎全摘が適応となる。近年、マイクロカテーテルを使用し中心静脈より上流の異なる複数の副腎分葉内静脈支脈から採血を行うS-AVSにより、副腎内での詳細なアルドステロン過剰部位の診断が可能と報告^{180)~182)}されている。通常のAVSでは診断できないがS-AVSにより片側副腎分画のアルドステロン過剰分泌が明確になる症例があること¹⁸¹⁾、CTで確認可能な副腎腫瘍からのアルドステロン過剰分泌の診断により、腫瘍を含めた片側および両側の副腎部分切除が可能であること¹⁸¹⁾¹⁸²⁾が報告されている。今後、さらに多数例での検証が必要である。

6

副腎腫瘍を含む片側副腎部分切除

APAやコルチゾール産生腺腫などの機能性腺腫では、通常、病変側の副腎全摘が原則である。副腎腫瘍を含む片側副腎部分切除(partial adrenalectomy, adrenal sparing surgery)は、S-AVS^{180)~182)}により副腎腫瘍のみからのホルモン過剰産生が診断された場合に、その腫瘍を含む片側副腎の部分切除を行い、腫瘍側副腎の正常副腎組織を温存する手術法である。本手術により両側APA例においても両側副腎外科治療が可能となり、術後の副腎不全を回避できることが報告¹⁸³⁾されている。今後、さらに手術の精度、術後予後の観点から検証が必要である。

7

免疫組織染色による病理学的診断

アルドステロン合成に関わる酵素群(CYP11B1, CYP11B2)に対するポリクロナール抗体が開発され、免疫染色によるアルドステロン産生部位の病理学的同定が可能となった¹⁸⁴⁾。正常副腎球状層や片側性PAの腺腫に一致したCYP11B2抗体強陽性像が得られた一方で、被膜下にCYP11B2を強発現する細胞塊(aldosterone-producing cell cluster: APCC)の存在も示され、その臨床的意義が注目されている¹²⁾。次いで、CYP11B1/CYP11B2のモノクロナール抗体も開発¹⁸⁵⁾され、その有用性が報告されている¹⁸⁶⁾。また、概日リズムをコントロールする時計遺伝子群の一つ、*Cry gene*のノックアウトマウスの表現型と病理所見がIHAと類似することが示され¹⁸⁷⁾、IHAの病因解明が期待されている¹⁸⁸⁾。これらの免疫組織学的染色は、PAの病理組織診断に有用と考えられるが、染色陽性部分が自律性をしているかどうかは明らかではなく、抗体の普及性とともに今後の課題である。

おわりに

Common diseaseである高血圧において、PAの適切な診断と治療は極めて重要な臨床的課題であり、その診療の流れの基本となるのが診療ガイドラインである。本コンセンサス・ステートメントでは、診療プロセスにおいてmost frequently asked clinical questionを選択し、peer review journalに発表された論文のエビデンスを基本とし、保険医療制度、費用対効果、エキスパートオピニオンを考慮して、可能な限り現時点で最も標準的となる回答をコンセンサスとしてまとめた。さらに、日本内分泌学会ガイドラインと日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014との整合性にも十分に配慮するとともに、関連学会の意見も可能な限り反映させた。本コンセンサス・ステートメントにより、PA診療の質の向上、さらに、わが国の国民健康の増進と費用対効果の向上により、わが国の医療環境の向上に貢献できると考えている。しかしながら、エビデンスとなる研究の多くは単一施設でのCase-Control study、Case seriesないしCohort studyで、症例数も限られており、エビデンスレベルは高くない。今後、多施設共同研究による多数例での検討により、診療ガイドラインの質向上に資するエビデンスの構築が必須である。

謝辞

本コンセンサス・ステートメントの作成に当たり、関連領域のアドバイザーとして斎藤 能彦(奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科教授)、楽木 宏実(大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 教授)、田村 功一(横浜市立医科大学 循環器・腎臓内科学)、森 壽生(横浜相鉄ビル内科医院)、宮崎 康(みさと健和病院)、松田 公志(関西医科大学 腎泌尿器外科学教授)、桑鶴 良平(順天堂大学 放射線診断学教授)の各先生に査読頂くとともに、外部評価委員として、加藤 規弘(国立国際医療研究センター 研究所 遺伝子診断治療開発研究部 部長)、新保 卓郎(国立国際医療研究センター 客員研究員、太田西ノ内病院 病院長)のお二人に客観的評価をお願いした。さらに、顧問として猿田 享男(慶應義塾大学名誉教授、日本臨床内科医会 会長)、平田 結喜緒(公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター 病院長、東京医科歯科大学 名誉教授)、島本 和明(札幌医科大学 学長)、宮森 勇(福井医科大学 名誉教授)、高柳 涼一(九州大学 名誉教授)、William F. Young Jr. (Mayo Clinic, USA)の各先生方に助言を頂いた。協力頂いたすべての先生方に改めて心より御礼申し上げます。(※所属は平成28年3月現在)

● 文 献

- 1) Savard S, et al. (2013) Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 62: 331-336.
- 2) Tanabe A, et al. (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.
- 3) Milliez P, et al. (2005) Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45: 1243-1248.
- 4) Catena C, et al. (2007) Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 722-731.
- 5) Iwakura Y, et al. (2014) Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1593-1598.
- 6) Fallo F, et al. (2006) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 454-459.
- 7) Sim JJ, et al. (2011) Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population. *J Hypertens* 29: 1553-1559.
- 8) Born-Frontsberg E, et al. (2009) Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1125-1130.
- 9) Mulatero P, et al. (2013) Long-term cardio-and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4826-4833.
- 10) Giacchetti G, et al. (2009) Small tumor size as favorable prognostic factor after adrenalectomy in Conn's adenoma. *Eur J Endocrinol* 160: 639-646.
- 11) Omura M, et al. (2006) Clinical characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 29: 883-889.
- 12) Nanba K, et al. (2013) Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1567-1574.
- 13) Karashima S, et al. (2011) Clinical characteristics of primary hyperaldosteronism due to adrenal microadenoma. *Steroids* 76: 1363-1366.
- 14) Born-Frontsberg E, et al. (2009) Tumor size of Conn's adenoma and comorbidities. *Horm Metab Res* 41: 785-788.
- 15) Mulatero P, et al. (2004) Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1045-1050.
- 16) Rossi GP, et al. (2006) A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48: 2293-2300.
- 17) Omura M, et al. (2004) Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 27: 193-202.
- 18) Lin YH, et al. (2011) The association of serum potassium level with left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest* 41: 743-750.
- 19) Kurisu S, et al. (2012) Effects of serum potassium level on left ventricular diastolic function in patients with primary aldosteronism. *Int J Cardiol* 160: 68-70.
- 20) Catena C, et al. (2008) Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 168: 80-85.
- 21) Hannemann A, et al. (2012) Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 167: 7-15.
- 22) Douma S, et al. (2008) Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 371: 1921-1926.
- 23) Calhoun DA, et al. (2002) Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40: 892-896.
- 24) Vierhapper H. (2007) Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115: 518-521.
- 25) Funder JW, et al. (2008) Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3266-3281.
- 26) Li N, et al. (2013) Prevalence of primary aldosteronism in hypertensive subjects with hyperglycemia. *Clin Exp Hypertens* 35: 175-182.
- 27) Whaley-Connell A, et al. (2010) Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 52: 401-409.
- 28) Di Murro A, et al. (2010) Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 11: 165-172.
- 29) Tiu SC, et al. (2005) The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 72-78.
- 30) Mulatero P, et al. (2002) Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 40: 897-902.
- 31) Seifarth C, et al. (2002) Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the

- differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57: 457-465.
- 32) Murase K, et al. (2013) Prevalence and clinical characteristics of primary aldosteronism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocr J* 60: 967-976.
- 33) Haase M, et al. (2014) Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 4397-4402.
- 34) 石丸 忠彦. (2016) 治療抵抗性高血圧のためARB、利尿薬とアルドステロンプロッカー服用下でスクリーニング可能であった原発性アルドステロン症の1例. *血压* 23: 61-63.
- 35) Niizuma S, et al. (2008) The cutoff value of aldosterone-to-renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens* 30: 640-647.
- 36) Rossi GP, et al. (2010) Within-patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 55: 83-89.
- 37) Tanabe A, et al. (2003) Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2489-2494.
- 38) Schwartz GL, Turner ST. (2005) Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 51: 386-394.
- 39) Hiramatsu K, et al. (1981) A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 141: 1589-1593.
- 40) Shimamoto K, et al. (2014) The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 37: 253-390.
- 41) Nishikawa T, et al. (2011) Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 58: 711-721.
- 42) Kaplan NM. (2012) Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *J Hypertens* 30: 1899-1902.
- 43) Ducher M, et al. (2012) Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis* 105: 623-630.
- 44) Young WF. (2007) Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 607-618.
- 45) Unger N, et al. (2004) Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 150: 517-523.
- 46) American Association of Endocrine Surgeons. Available from: <https://www.endocrinesurgery.org/>.
- 47) Zeiger MA, et al. (2009) The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 15 Suppl 1: 1-20.
- 48) Cicala MV, Mantero F. (2010) Primary aldosteronism: what consensus for the diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24: 915-921.
- 49) Namba K, et al. (2012) Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1688-1694.
- 50) Giaccetti G, et al. (2006) Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 24: 737-745.
- 51) Myslwiec J, et al. (2012) Diagnostics of primary aldosteronism: is obligatory use of confirmatory tests justified? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 13: 367-371.
- 52) Hirohara D, et al. (2001) Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4292-4298.
- 53) Bravo EL, et al. (1983) The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 74: 641-651.
- 54) Willenberg HS, et al. (2012) Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test for the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 44: 527-532.
- 55) 大村昌夫, 西川哲男. (2006)原発性アルドステロン症を見逃さないための検査法. *臨床病理* 54(11): 1157-1163.
- 56) Sonoyama T, et al. (2011) Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2771-2778.
- 57) Agharazii M, et al. (2001) Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 37: 1440-1443.
- 58) Rossi GP, et al. (2007) Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 50: 424-431.
- 59) Nomura K, et al. (1990) Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 825-830.
- 60) Yen RF, et al. (2009) 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. *J Nucl Med* 50: 1631-1637.
- 61) Burton TJ, et al. (2012) Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 100-109.
- 62) Jiang Y, et al. (2015) Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1837-1844.
- 63) Namba K, et al. (2015) Shortened saline infusion test for subtype prediction in primary aldosteronism. *Endocrine* 50: 802-806.
- 64) Namba K, et al. (2014) A subtype prediction score for primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 28: 716-720.

- 65) Kobayashi H, et al. (2015) Subtype Prediction in Primary Aldosteronism: Measurement of Circadian Variation of Adrenocortical Hormones and 24-h Urinary Aldosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- 66) Satoh F, et al. (2015) Measurement of peripheral plasma 18-oxocortisol can discriminate unilateral adenoma from bilateral diseases in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 65: 1096-1102.
- 67) Williams TA, et al. (2016) Genotype-Specific Steroid Profiles Associated With Aldosterone-Producing Adenomas. *Hypertension* 67: 139-145.
- 68) Rossi GP, et al. (2001) 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.
- 69) Lee MJ, et al. (1991) Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 179: 415-418.
- 70) Korobkin M, et al. (1996) Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol* 166: 531-536.
- 71) Minordi LM, et al. (2007) CT enteroclysis: multidetector technique (MDCT) versus single-detector technique (SDCT) in patients with suspected small-bowel Crohn's disease. *Radiol Med* 112: 1188-1200.
- 72) Goshima S, et al. (2013) Image quality and radiation exposure in CT of the pancreas: 320-MDCT with and without adaptive iterative dose reduction versus 64-MDCT. *Clin Radiol* 68: e593-600.
- 73) Matsuura T, et al. (2008) Radiologic anatomy of the right adrenal vein: preliminary experience with MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 191: 402-408.
- 74) Agha A, et al. (2014) Predictors of malignancy in primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg* 399: 93-98.
- 75) Blake MA, et al. (2006) Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 238: 578-585.
- 76) 木村健二郎. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 臨床栄養. 医歯薬出版 ed2014. p. 252-253.
- 77) Katayama H, et al. (1990) Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 175: 621-628.
- 78) Lasser EC, et al. (1987) Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 317: 845-849.
- 79) Hanson JA, et al. (1996) Magnetic resonance imaging of adrenocortical adenomas in childhood: correlation with computed tomography and ultrasound. *Pediatr Radiol* 26: 794-799.
- 80) Lingam RK, et al. (2004) Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome). *Eur Radiol* 14: 1787-1792.
- 81) Israel GM, et al. (2004) Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 183: 215-219.
- 82) Halefoglu AM, et al. (2010) Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: a prospective study. *Eur J Radiol* 73: 643-651.
- 83) Boland GW, et al. (2008) Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 249: 756-775.
- 84) G R. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. UK: Maidenhead: McGraw-Hill International (UK) Ltd; 2001.
- 85) 放射線医学総合研究所ホームページ.
- 86) Mansoor GA, et al. (2002) Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens* 15: 459-464.
- 87) Harvey A, et al. (2012) Modification of the protocol for selective adrenal venous sampling results in both a significant increase in the accuracy and necessity of the procedure in the management of patients with primary hyperaldosteronism. *Surgery* 152: 643-649; discussion 649-651.
- 88) Mulatero P, et al. (2008) Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1366-1371.
- 89) Satoh F, et al. (2007) Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. *Hypertens Res* 30: 1083-1095.
- 90) Young WF, et al. (2004) Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 136: 1227-1235.
- 91) Kempers MJ, et al. (2009) Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 151: 329-337.
- 92) Lim V, et al. (2014) Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 2712-2719.
- 93) Volpe C, et al. (2008) The role of adrenal scintigraphy in the preoperative management of primary aldosteronism. *Scand J Surg* 97: 248-253.
- 94) Minami I, et al. (2008) Diagnostic accuracy of adrenal venous sampling in comparison with other parameters in primary aldosteronism. *Endocr J* 55: 839-846.
- 95) Monticone S, et al. (2016) Clinical Management and Outcomes of Adrenal Hemorrhage Following Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 67: 146-152.
- 96) Rossi GP, et al. (2014) An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 63: 151-160.

- 97) Ota H, et al. (2016) Dynamic multidetector CT and non-contrast-enhanced MR for right adrenal vein imaging: comparison with catheter venography in adrenal venous sampling. *Eur Radiol* 26: 622-630.
- 98) Vonend O, et al. (2011) Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 57: 990-995.
- 99) Auchus RJ, et al. (2009) Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Ann Surg* 249: 318-321.
- 100) Woods JJ, et al. (2000) Rapid intraoperative cortisol assay: design and utility for localizing adrenal tumors by venous sampling. *Clin Biochem* 33: 501-503.
- 101) Mengozzi G, et al. (2007) Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem* 53: 1968-1971.
- 102) Reardon MA, et al. (2011) Intraprocedural cortisol levels in the evaluation of proper catheter placement in adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol* 22: 1575-1580.
- 103) Rossi E, et al. (2011) Intraprocedural cortisol measurement increases adrenal vein sampling success rate in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 24: 1280-1285.
- 104) Betz MJ, et al. (2011) Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol* 165: 301-306.
- 105) Stowasser M. (2012) Improving the success and reliability of adrenal venous sampling: focus on intraprocedural cortisol measurement. *Clin Chem* 58: 1275-1277.
- 106) Yoneda T, et al. (2016) Impact of New Quick Gold Nanoparticle-Based Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*: jc20161011.
- 107) Higashide T, et al. (2013) Detection of adrenal veins on selective retrograde CT adrenal venography in comparison with digital subtraction angiography in subjects with established diagnosis of one-sided adrenal aldosterone-producing tumor confirmed by adrenal vein sampling, histopathology and clinical course. *Int J Cardiol* 168: 3254-3258.
- 108) Rossi GP, et al. (2008) Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 26: 989-997.
- 109) Elliott P, Holmes DT. (2013) Adrenal vein sampling: substantial need for technical improvement at regional referral centres. *Clin Biochem* 46: 1399-1404.
- 110) Monticone S, et al. (2012) Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Hypertension* 59: 840-846.
- 111) Seccia TM, et al. (2009) Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols. *Hypertension* 53: 761-766.
- 112) Tanemoto M, et al. (2009) Physiologic variance of corticotropin affects diagnosis in adrenal vein sampling. *Eur J Endocrinol* 160: 459-463.
- 113) Rossi GP, et al. (2006) Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 24: 371-379.
- 114) Kline GA, et al. (2013) Catheterization during adrenal vein sampling for primary aldosteronism: failure to use (1-24) ACTH may increase apparent failure rate. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 15: 480-484.
- 115) Young WF, Stanson AW. (2009) What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 70: 14-17.
- 116) Mathur A, et al. (2010) Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictors of unilateral adrenal disease. *J Am Coll Surg* 211: 384-390.
- 117) Phillips JL, et al. (2000) Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4526-4533.
- 118) 明比 祐子, 他. (2011) 原発性アルドステロン症の局在診断：福岡大学病院における副腎静脈サンプリングの現状と問題点（特集 原発性アルドステロン症ガイドラインの適用と問題点）. ホルモンと臨床 59: 651-655.
- 119) Rossi GP, et al. (2012) The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1606-1614.
- 120) Ceral J, et al. (2010) Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: a low dilution of adrenal venous blood is crucial for a correct interpretation of the results. *Eur J Endocrinol* 162: 101-107.
- 121) Monticone S, et al. (2014) Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 4158-4166.
- 122) Webb R, et al. (2012) What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann Surg Oncol* 19: 1881-1886.
- 123) Salem V, et al. (2012) Adrenal venous sampling as a diagnostic procedure for primary hyperaldosteronism: experience from a tertiary referral centre. *Hormones (Athens)* 11: 151-159.
- 124) Wolley MJ, et al. (2015) Does contralateral suppression at adrenal venous sampling predict outcome following unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? A retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1477-1484.
- 125) Espiner EA, et al. (2003) Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3637-3644.
- 126) Kline GA, et al. (2015) Defining contralateral adrenal suppression in primary aldosteronism: implications for diagnosis and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83: 20-27.
- 127) Umakoshi H, et al. (2015) Importance of contralateral aldosterone suppression during adrenal vein sampling in the

- subtype evaluation of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83: 462-467.
- 128) Umakoshi H, et al. (2016) Adrenal Venous Sampling in Patients With Positive Screening but Negative Confirmatory Testing for Primary Aldosteronism. *Hypertension* 67: 1014-1019.
- 129) Hiraishi K, et al. (2011) Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 58: 543-551.
- 130) Spath M, et al. (2011) Aldosterone-and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 164: 447-455.
- 131) Miyake Y, et al. (2014) Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. *Endocr J* 61: 35-40.
- 132) Reincke M, et al. (2012) Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension* 60: 618-624.
- 133) Ono Y, et al. (2014) Different expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas. *Hypertension* 64: 438-444.
- 134) 田中 正, 他. (2014) 【腹腔鏡手術ガイドライン2014年版】泌尿器腹腔鏡手術ガイドライン2014年版. *Japanese Journal of Endourology* 27: 1-46.
- 135) Morimoto S, et al. (1970) Does prolonged pretreatment with large doses of spironolactone hasten a recovery from juxtaglomerular-adrenal suppression in primary aldosteronism? *J Clin Endocrinol Metab* 31: 659-664.
- 136) Zarnegar R, et al. (2007) Good blood pressure control on antihypertensives, not only response to spironolactone, predicts improved outcome after adrenalectomy for aldosteronoma. *Surgery* 142: 921-929; discussion 921-929.
- 137) Zhang X, et al. (2013) Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series. *Urol Int* 90: 430-434.
- 138) Sawka AM, et al. (2001) Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 135: 258-261.
- 139) Viola A, et al. (2013) Diagnosis and treatment of unilateral forms of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rev* 9: 156-165.
- 140) Lim PO, et al. (2001) A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 19: 353-361.
- 141) Sukor N, et al. (2009) Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2437-2445.
- 142) Armanini D, et al. (2007) Spontaneous resolution of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with potassium canrenoate. *Hypertension* 50: e69-70.
- 143) Fischer E, et al. (2012) Spontaneous remission of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with spironolactone: results from the German Conn's Registry. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 473-477.
- 144) Lucatello B, et al. (2013) Long-term re-evaluation of primary aldosteronism after medical treatment reveals high proportion of normal mineralocorticoid secretion. *Eur J Endocrinol* 168: 525-532.
- 145) Yoneda T, et al. (2012) Unilateral primary aldosteronism with spontaneous remission after long-term spironolactone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1109-1113.
- 146) Turin TC, et al. (2012) Hypertension and life expectancy among Japanese: NIPPON DATA80. *Hypertens Res* 35: 954-958.
- 147) Catena C, et al. (2007) Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 50: 911-918.
- 148) Rossi GP, et al. (2013) Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 62: 62-69.
- 149) Sechi LA, et al. (2010) Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens* 23: 1253-1260.
- 150) Zarnegar R, et al. (2008) The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg* 247: 511-518.
- 151) Utsumi T, et al. (2012) High predictive accuracy of Aldosteronoma Resolution Score in Japanese patients with aldosterone-producing adenoma. *Surgery* 151: 437-443.
- 152) Honda K, et al. (2013) Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 31: 2010-2017.
- 153) Iwakura Y, et al. (2016) Renal Resistive Index Predicts Postoperative Blood Pressure Outcome in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 67: 654-660.
- 154) Catena C, et al. (2012) Predictive factors of left ventricular mass changes after treatment of primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 44: 188-193.
- 155) Sechi LA, et al. (2006) Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 295: 2638-2645.
- 156) Sechi LA, et al. (2009) Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1191-1197.
- 157) Reincke M, et al. (2009) Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 869-875.
- 158) Colussi G, et al. (2013) Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens* 31: 3-15.

- 159) Karagiannis A, et al. (2008) Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 9: 509-515.
- 160) Karashima S, et al. (2016) Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res* 39: 133-137.
- 161) Parthasarathy HK, et al. (2011) A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 29: 980-990.
- 162) Pitt B, et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-717.
- 163) Pitt B, et al. (2001) The EPESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 15: 79-87.
- 164) Lim PO, et al. (1999) Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 48: 756-760.
- 165) Stowasser M, et al. (2005) Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5070-5076.
- 166) Hood SJ, et al. (2007) The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation* 116: 268-275.
- 167) Janmohamed S, Bouloux PM. (2006) The pharmacological treatment of primary aldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 7: 563-573.
- 168) Medeau V, et al. (2008) Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 20-28.
- 169) Ito Y, et al. (2011) Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects. *Hypertens Res* 34: 98-102.
- 170) Choi M, et al. (2011) K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331: 768-772.
- 171) Beuschlein F, et al. (2013) Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet* 45: 440-444, 444e441-442.
- 172) Scholl UI, et al. (2013) Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet* 45: 1050-1054.
- 173) Koshida H, et al. (1989) Falsey elevated plasma aldosterone concentration by direct radioimmunoassay in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 114: 294-300.
- 174) Juutilainen A, et al. (2014) Combination of LC-MS/MS aldosterone and automated direct renin in screening for primary aldosteronism. *Clin Chim Acta* 433: 209-215.
- 175) Mulatero P, et al. (2012) 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxcortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 881-889.
- 176) Nakamura Y, et al. (2011) 18-oxocortisol measurement in adrenal vein sampling as a biomarker for subclassifying primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E1272-1278.
- 177) Sundin A. (2012) Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. *Theranostics* 2: 516-522.
- 178) Hennings J, et al. (2010) 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg* 395: 963-967.
- 179) Abe T, et al. (2016) A novel CYP11B2-specific imaging agent for detection of unilateral subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*: jc20153431.
- 180) Omura M, et al. (2011) Supper-selective ACTH-stimulated adrenal vein sampling is necessary for detecting precisely functional state of various lesions in unilateral and bilateral adrenal disorders, inducing primary aldosteronism with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 58: 919-920.
- 181) Satani N, et al. (2016) Intra-adrenal Aldosterone Secretion: Segmental Adrenal Venous Sampling for Localization. *Radiology* 278: 265-274.
- 182) Satoh F, et al. (2015) Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldosteronism? *Eur J Endocrinol* 173: 465-477.
- 183) Morimoto R, et al. (2015) A case of bilateral aldosterone-producing adenomas differentiated by segmental adrenal venous sampling for bilateral adrenal sparing surgery. *J Hum Hypertens*.
- 184) Nishimoto K, et al. (2010) Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2296-2305.
- 185) Gomez-Sanchez CE, et al. (2014) Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol* 383: 111-117.
- 186) Nakamura Y, et al. (2014) Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol* 392: 73-79.
- 187) Doi M, et al. (2010) Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med* 16: 67-74.
- 188) Doi M, et al. (2014) Isoform-specific monoclonal antibodies against 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E257-262.

索引

和文

■ あ行

- アルドステロン産生能 9
- アルドステロン産生副腎癌 24
- 陰性的中率 25
- インフォームドコンセント 34
- エキスパートオピニオン 41
- エビデンスレベル 4, 5

■ か行

- 家族性アルドステロン症 38
- 片側副腎部分切除 40
- カプトプリル試験 1, 10, 20, 21, 32
- 仮面高血圧 38
- 偽陰性 18
- 気管支喘息 25
- 機能確認検査 10, 20, 21
- 機能性腺腫 40
- キメラ遺伝子 39
- 偽陽性 19
- 局在判定 13
- クリニカルクエスチョン 4
- 経口食塩負荷試験 20, 21, 32
- 外科的治療 13
- 血管外出血 28
- 降圧薬 10
- 高血圧寛解因子 36
- 骨髄脂肪腫 25
- コルチゾール 13
- コルチゾール産生腺腫 28, 40
- コルチゾール濃度 30
- コンセンサス 5

■ さ行

- 左室肥大 15
- サブクリニカルCushing症候群 33
- 糸球体過剰ろ過 36
- 持続性不整脈 35
- 術中迅速コルチゾール測定 2
- 腫瘍サイズ 9

- 腫瘍サイズ 11
- 女性化乳房 14, 36
- 心筋梗塞 15, 35
- 心血管イベント 15
- 心血管合併症 9
- 迅速コルチゾール測定 28
- 心房細動 15
- 随時条件 10
- 随時条件 18
- 推奨グレード 4, 5
- 睡眠時無呼吸症候群 15, 17
- スクリーニング 17
- スクリーニング法 10, 19
- 生活習慣の修正 13
- 正常カリウム血症 1, 17
- 生食負荷試験 23
- 成否判定 12
- 生理食塩水負荷試験 20, 21, 32
- 造影剤アレギー 11, 25
- 造影剤腎症 11, 25
- 臓器保護作用 36, 37

■ た行

- 超音波内視鏡検査 6
- 長期予後 16
- 著作権 6
- 治療抵抗性高血圧 17
- 通常降圧薬 14, 37
- 低カリウム血症 13, 14, 15, 17, 31, 34
- 糖質コルチコイド奏効性アルドステロン症 39

■ な行

- 難治性疾患実用化研究事業 6
- 日内変動 18
- 妊娠 26
- 脳血管障害 17
- 脳卒中 15, 35

■ は行

- 非観血的検査所見 11
- 被曝線量 28
- 肥満 15

費用対効果 1, 9, 17, 20, 41
 標的臓器障害 9
 腹腔鏡下副腎摘出術 34
 副腎癌 11, 24, 35
 副腎偶発腫 28
 副腎静脈 11
 副腎シンチグラフィ 33
 副腎シンチグラフィ SPECT 11, 26
 副腎造影CT 2
 副腎摘出術 34, 35, 38
 副腎不全 36
 フルドロコルチゾン試験 21
 フロセミド立位試験 20, 21, 32
 保険医療制度 6, 41

■ ま行

マクロ腺腫 15
 ミクロ腺腫 15, 26, 34
 免疫組織染色 40
 免責事項 6

■ ら行

利益相反 6
 レニン・アルドステロンプロフィール 10

欧文・数字・ギリシャ文字

■ A

ACTH負荷 1, 2, 29, 30, 31
 aldosterone-producing cell cluster 40
 ARC 19
ATPIA1 39
ATP2B3 39
 AVIS 30, 31
 AVS 24

■ C・D

CACNA1D 39

CKD 11, 24
 COIマネージメント 6
 Contralateral ratio 1
 Cushing症候群 33
CYP11B1 40
CYP11B2 40
 Delphi consensus process 6
 Delphi法 4
 DEX抑制下ACTH試験 23

■ G・K・L

German Conn's Registry 16, 35
KCNJ5 39
 Lateralized ratio 1
 LC-MS/MS 39
 LR 1, 29

■ M

Mayo Clinic 19
 MDCT 24, 28
Metomidate 39
 Metomidate-PET 39
 MINDS 4
 MR 14
 MR拮抗薬 13, 18, 34, 35, 37, 38

■ P・S

PAPY Study 16
 PA高頻度群 2
 planar像 23
 SDCT 24
 Selectivity Index 1, 12, 30

■ 数字・ギリシャ文字

¹¹C Metomidate-PET 23
 18-hydroxy-cortisol 39
 18-oxo-cortisol 39
 α プロッカー 18
 β プロッcker 18