

第3回副腎静脈サンプリング研究会

パネルディスカッション

原発性アルドステロン症の診断と治療—標準化に向けて

司会：成瀬光栄（国立病院機構 京都医療センター）

パネリスト：柴田洋孝（慶應義塾大学 保健管理センター）

田辺晶代（東京女子医科大学 第二内科）

高橋克敏（東京大学 医学部附属病院 腎臓・内分泌内科）

西川哲男（横浜労災病院 内分泌・代謝内科）

宮森 勇（福井大学医学部 第三内科）

はじめに

（国立病院機構 京都医療センター）成瀬光栄
 原発性アルドステロン症の診断・治療は確立されているようで、細部はまだ課題が少なくない。図に診断、治療の各ステップと課題を示した。具体的には、①対象として、低K血症を伴う高血圧でよいのか、あるいは全高血圧患者なのか、②スクリーニングとして測定するレニン活性、アルドステロンは先ずは随時で測定するか、厳密な条件で測定するか、③アルドステロンの自律性の証明に最も優れた機能検査は何か、④画像診断として副腎CTの最適

の実施条件は、⑤副腎静脈サンプリングの適応、実施方法、判断基準は、⑥治療に手術は必須か、薬物療法の長期予後は、⑦本質的に予後は不良か良好か、などの諸点が挙げられる。パネルディスカッションでは、パネリストの先生方のお考えをアンケート形式でまとめると共に、各点について、研究会参加の先生方を交えて討論を行った（表）。

成瀬：原発性アルドステロン症（PA）の診断・治療に関する各パネリストの考えを表に要約したので参考にしてください。PAの診断は、大学病院に精査で

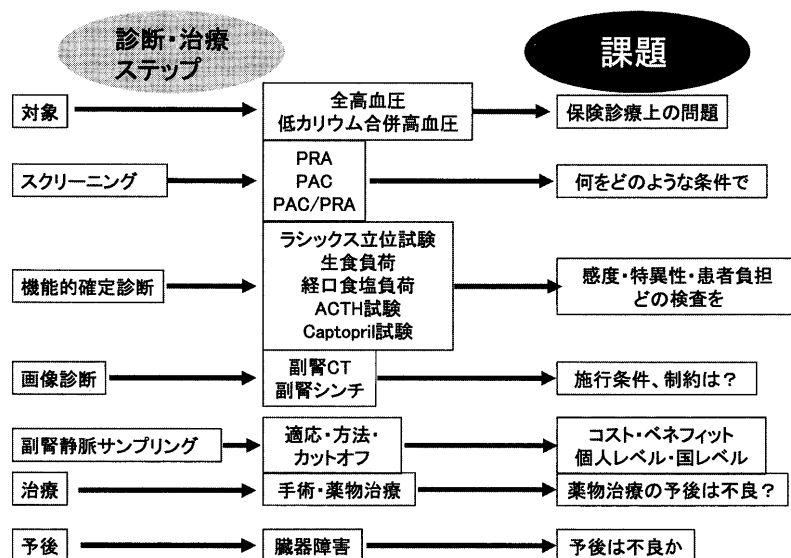


図 原発性アルドステロン症の診断・治療のステップと課題

表 原発性アルドステロン症の診断と治療についてのパネリストによるアンケート結果

	成瀬先生	宮森先生	西川先生	田辺先生	柴田先生	高橋先生	平田先生	
1 臨床所見	低K血症合併の割合 (自験例での印象でも) 約70%	50~60% (K<3.5)	20%	90%	約53% (APA, IHA 共)	約70%	65%	
2 スクリーニング検査の実施	対象 (どのような症例でPAを疑い検査するか)	高血圧患者すべて	低レニン	高血圧症全例: 可能であれば未治療者	治療抵抗性高血圧 低カリウム血症	低カリウム血症 高血圧 副腎腫瘍など	高血圧症全例	
	具体的な検査方法	PRA, PAC	PRA<1	PRA, PAC	PRA, PAC, PAC/PRA比	PAC, 活性レニン濃度, PAC/レニン比	血(尿)中Na, K, PAC/PRA比	PRA, PAC, PAC/PRA比
	測定回数, 妥当な間隔	3~6 ヶ月に1回反復	2回	異なる外来受診時 2~3回	1) Ca 拮抗薬かα遮断薬 2) 午前中, 15分以上の坐位(臥位)後	安静坐位(外来)	アルダクトン中止 β遮断薬なし できればα遮断薬に変更後	安静臥位30分後
3 機能画像診断手法	保険診療上の問題点 (コスト・ベネフィット, 回数, 査定の有無)	特になし	福井県では高血圧初診時はレニン, アルドは可	査定なし 必要と考えたら反復	なし(同月にレニン, アルド基礎値と負荷試験施行時は査定あり)		なし	
	第一選択の検査	Furosemide 立位負荷	立位負荷(4時間) Furosemide なし (PAが偽陰性化)	ACTH試験	Furosemide 立位負荷	経口食塩負荷試験	Furosemide 立位負荷	
4 画像診断	複数の場合の組み合わせ, 実施順序	→Captopril	→ACTH→Captopril	→Furosemide 立位→Caprilil	→Furosemide 立位	(上記の記号で) 2), 3), 1)の順番		
	実施方法 (スライス幅, 造影など)	3mm スライス 造影あり	3mm スライス	3mm スライス 造影あり	3mm スライス 造影あり	2mm スライス 造影あり	原則として, シンスライス造影あり	3mm スライス 造影あり
5 副腎静脈サンプリング	複数の場合の組み合わせ, 実施順序	CT→副腎シンチ	CT→MRI→シンチ→MDCT	副腎サンプリング+CT	CT→副腎シンチ (一側性腫瘍が明確でない場合)	CT スキャンで片側腺腫が疑われる場合, アドステロールシンチグラム(Dex抑制)	アドステロールシンチ	
	保険診療上の問題 (査定の有無)	なし	なし	なし	なし	入院中は包括医療のため, シンチは外来にて施行し, 査定なし	包括医療のためシンチは外来	
6 治療方針	適応(対象)	機能面, 画像面で典型的でない場合	PAC/PRA比>40	上記スクリーニングで, 疑い症例	1) CTで両側性病変が否定できない場合 2) 機能的にPA確定だがCTで腫瘍がない場合	手術を前提とする症例	原則として全例	現状では全例
	有無方法 (IV, DIV)	どちらでも	無	有	有	有	有	有
7 予後	カテーテル (1本, 2本)	準備中		1本	1本	1本	採血時は1本ずつ (マイクロカテーテルも適宜併用)	1本
	判定基準	西川, 大木に準ずる		負荷後 PAC>1400ng/dl	西川, 大木の基準に準ずる	Aldo/Cortisol 比の左右比>4, かつまたは Aldo/Cortisol 比 (低値側) / (下大静脈側) <1	1) A/C 比の左右差 2) A/C 比の健側抑制 3) 病側のA絶対値	負荷後片側の PAC>1400ng/dl
8 今後の課題	手術方法	腹腔鏡下副腎摘出術	腹腔鏡下副腎摘出術	腹腔鏡下副腎摘出術	腹腔鏡下副腎摘出術	腹腔鏡下副腎摘出術	腹腔鏡下副腎摘出術	ミニマム創・内視鏡下副腎摘出術
	薬物療法 (具体的)	SPRL Ca拮抗薬 ARB	SPL SPL+CCB CCB のいずれか	SPRL+アムロジピン	SPRL, Ca拮抗薬, コントロール不良の場合は ARB, ACEIも併用	SPRL50mg, アムロジピン	SPRL, 100~150mg まで適宜	SPRLを第一選択として Ca拮抗薬, ARBを併用
8 今後の課題	予後の印象 (良か不良か) 主要な合併症	一見良好に見えるが, 無症候性合併症が多い	良	症例による	血圧が良好にコントロールがされていれば良	不良	合併症が多い	高血圧歴の長い症例の合併症多い
	脳梗塞, 大動脈疾患	脳梗塞, 大動脈疾患	不整脈が意外と多い	脳, 腎, 心肥大	脳梗塞, 腎機能障害	脳心血管疾患	CVD, 心肥大, 腎障害	脳・腎・心血管障害
8 今後の課題	未解明の課題, 必要な取り組み	1) 有病率 2) 低K血症を呈してから診断を進める事が予後に影響するか否か 3) 薬物療法と手術療法の長期予後の差	1) 診断法の標準化 2) ガイドラインの作成, 一般医への普及 3) 64-CTの計画的な準備	1) CT陰性例の診断法 2) 両側病変, クッシング等合併の際の診断基準, その前記のようにスクリーニングすべきか? 3) 正確な頻度 4) オペラ適応症例の判断基準	1) 正確なサンプリングの技術, 統一されたカットオフ値 2) 血圧コントロール不良でレニン 0.5-1.0, アルド 10-20, ng/dl, 低K なし, サンプリングでもはつきりしない非典型例の診断 (田かPAか), followの方法 3) アルダクトンを投与するとホルモン再評価が困難となる。	1) PAの確定診断方法 2) サンプリングにおける判定基準, 適応	1) 非典型例 (normokalemic, PA等)の予後と合併症の調査	サンプリングの適応・手技の標準化, 及び判定基準

紹介された場合と、通常の診療のなかで診断をしていく場合とでは、多少状況が異なるといえます。本日の討論に参加の先生方にその点の差を認識いただくと同時に、とにかくPAは大学病院でないと診断ができない特殊な難しい疾患ではなく、高血圧の診療に当たる第一線の先生方に必ず見つけていただくにはどうすればよいかとの立場で、議論を進めたいと考えています。フロアの先生方からも積極的にご意見を聞きたいと思います。

まず最初に、PAのスクリーニングですが、全高血圧の患者さんを対象とすべきか、低K血漿を合併した高血圧の患者さんを対象とすべきかの問題です。私たちはほとんど全例の高血圧を対象に測定しており、また医師会の講演会などでは、高血圧では少なくとも一度は測定していただきたいと話しています。しかし、そのことを一般の先生方に共通して実施していただくことに十分なエビデンスがあるかどうか。これは当然、保険診療の問題があるわけで、高血圧の患者さんで「PA疑い」と書いても、大学病院ではない診療施設で査定されないかどうかの問題だと思っています。

宮森先生、どうでしょうか、先生は雪の降っている所からおっしゃっているのですけれども、こちらの方では？

宮森：私どもの県の保険審査の現状では、初診の高血圧の病名に対してはレニンとアルドステロンはまず承認されるようです。ただ二次性高血圧の全てを疑ってカテコラミン、コルチゾール、レニン、アルドステロンを同一患者で初診時にすべて検査するというのは問題があると思います。臨床的にどの疾患が最も疑われるのか診察結果を参考に優先的に検査すべき項目を選ぶべきだと思いますが、その点を考えて検査すれば特に問題はありません。

成瀬：PA疑いの病名をつけるということですか？

宮森：いえ、高血圧だけでまず大丈夫ということになっています。ただ審査基準は都道府県によって異なりますので、疑い病名が必要な所もあるかと思っています。

成瀬：多くの地域はそれで大丈夫でしょうか、猿田先生、いかがでしょうか？

猿田：高血圧治療ガイドラインを作った時にも問題となりました。それから厚生労働省の方とも相談したことがあります。東京内科医会の先生方も心配されていますが、高血圧の診断をする時に1回目の採血でのレニン、アルドステロンの測定は問題ないと

のことです。その後何度か測定する時に問題となり、その時に注意しなくてはならないのは、理由をしっかりとさせることです。1回目の測定でも採血する時に慎重に薬の問題とか、食塩摂取量などにも注意した上で採血することだと思います。

成瀬：低K血症がなくても、高血圧ということで測定は容認されるということですね。

猿田：レニン、アルドステロンは高血圧の診断上1回は保険を通すということです。ガイドラインはそういうことから、「高血圧の鑑別に際してレニンとアルドステロンの測定をしてください」というふうにしてあります。

成瀬：その際は疑い病名等はどのようにするのでしょうか？

猿田：「高血圧」ということでよいようです。

成瀬：「高血圧」ということだけで問題がないということですね。

猿田：何度も測るとなると、その理由が必要となると思います。原発性アルドステロン症の鑑別などのコメントが必要だと思います。

西川：それは年齢も少し考慮した方がよいのではないかと思います。やはりある程度患者を選別して測定した方がよいかもしれません。

猿田：もう1つ、先ほどのKの問題がありますが、各施設における正常値の範囲が重要だと思います。先ほど私どもの柴田先生は慶應の中央臨床検査部の基準で3.5mEq/l未満を低K血症とするという話でした。実際、一般成人で検討すると、3.6~3.7mEq/l未満を低K血症としてとるべきなのですね。ですから、どこをとるかということで低K血症はかなり違ってきます。それを申し上げるのは、最近では簡単に皆様方がアルドステロンをどんどん測っていますが、以前はなかなか正確に測れず、血中、尿中のNa、K比をみて診断することが多く、かなりKに対して注意をしたものです。

そういった点で、宮森先生などは過去のことをよくご存知と思いますが、昔はPAというと、割とKが低かったですよね。正K血性PAといって報告されたりしていましたね。時代とともに薬剤の問題なのか、食塩の摂取量が日本人は減ってきたためなのか、どこに要因があるのかということも後でディスカッションしていただきたいと思っています。

成瀬：保険の審査委員が内分泌の専門家の所はレニン、アルドステロン測定の理解が高いようですが、地域によっては高血圧で全例測定すると軒並み査定

が来る所もあり、どこに住んでいるかによって受ける医療が異なるとの側面があります。しかし、全般的にスクリーニングは全高血圧を対象とするということがコンセンサスですね。最初からレニンとアルドステロン両者を測定するか、あるいは先ずレニン活性だけを測定するのか、その辺はどうでしょう。また、採血条件は当然 30 分安静、降圧剤なしが原則ですが、実際にはいかがでしょうか。

西川：私どもの病院の周辺（港北区等）の医師会の先生の多くが測定していただきます。そこで発見された低レニン、高アルドの症例を紹介して下さるわけです。全例が PA ではないのですが、一番の問題は、やはり薬剤がかなり使用された状態で測定されています。ただ、私としては β 遮断薬とか利尿剤が入った症例以外は、とにかく測定するようお願いしています。その中でスクリーニングができればよいと思います。とりあえず二次性高血圧で PA という病気があるということの啓蒙活動と、測定してみて、そんな病気に近い人がいるのではないかなということを実感していただき、ご紹介いただければ、それでまずは成功ではないかなと思います。

その次は、未治療の患者さんで、猿田先生のおっしゃるとおり、きちんと鑑別スクリーニングができるような手段がとれるとよい。病態に影響するのはやはり Na の摂取量だと思います。私は柴田先生のご発表が非常に印象的で、同様の検討をしたいと思っています。尿中の Na 値がある程度一定の状況下で低 K 血症があるかどうかということと、低レニン、高アルド血症があるかどうかという、この 3 つさえスクリーニングすれば間違いなく PA を見逃さないと思います。

成瀬：むしろ採血だけではなくて、最初に尿中 Na 検査を組み合わせて実施するのが、スクリーニングの面で最適ということですね。採血条件をそろえて 1 回で診断するということですが、その点に関してはいかがでしょう。大学病院では可能であっても、外勤先の診療所では難しいとの話もありましたが、田辺先生、どうでしょうか？

田辺：採血条件どころか、診療所などの医療機関では午前中に採血しても遠心分離をするのは、夕方、検査会社に持って行った後という場合もあります。診療所で大学病院のような理想的な血液検査を行うのは難しいと思います。従って、典型例だけでも拾い出すという意味では、厳格な条件でなくても最低でも 1 回はホルモン検査を行うことが大事であろう

と思います。もちろんしっかりとした条件で採血ができる施設にいらっしゃる先生方には理想的な採血条件を設定していただくことが望ましいわけですが。

成瀬：確かに診療所では冷却遠心ができない所が少なくありません。採血した血液の保存条件、回収までの時間が問題です。しかし、それではだめだとしてしまうと、レニン、アルドステロン測定による PA のスクリーニングは多くの施設で実施できないことになってしまいます。こういう条件で測るのが望ましいと認識した上で、できない場合には仕方がないというような形で少なくとも 1 回は測定していただくということになるのかと思いますが、佐藤先生いかがでしょうか？

佐藤：私どもの外来の患者さんは、東北地方なので塩分の摂取量が非常に多いです。外来で尿中の Na、K を測定していきまして、生活習慣の改善という観点から、尿中 Na をクレアチニン補正して、食塩摂取の概算を外来で大体ほぼ全員にやっています。それで見ると、十分以上の Na を摂取している患者さんで、血清 K が低いのに尿中の K がいっぱい出ている患者さんの数は意外に多く、やはりそこでアルドステロンの関与というのが出てくると思います。一般に尿中の Na、K というのは測らないのでしょうか。値段は安いと思うのですが、スクリーニングという観点からはどうなのかと。

成瀬：尿中電解質も同時に測定するという啓蒙をしてこなかったということでしょうか。今後はレニン、アルドステロンを測定する時には同時に随時で測定するということですね。

佐藤：その方が現実的だということですね。

成瀬：レニン、アルドステロンのカットオフは用いられている測定法にもよるので、一概に決めるのはなかなか難しいと思います。各施設での基準値を考慮して決めることにはなりますが、その点はとりあえず別にして、機能的診断のための負荷試験について議論したいと思います。最も一般的に用いられてきたのがラシックス立位試験、これに加えて、柴田先生は食塩負荷、大村先生は ACTH 負荷、高橋先生は生食負荷が有用とされています。生食負荷は最近あまり実施していませんが、柴田先生、どうでしょうか？

柴田：1 種類の検査でアルドステロン症の確定診断を行うのは、理論的にも難しいと考えます。やはり、低レニン性本態性高血圧と PA、特に軽症のアルド

ステロン症との鑑別を完璧にできる検査はないと思います。私どもの施設では、その意味から、患者さんに負担が少なく、かつ特異度の高い経口食塩負荷試験を行い、それに加えて立位フロセミド負荷試験による低レニンの確認の2種類の検査を行うことで、確定診断と考えております。

迅速 ACTH 試験も、副腎皮質機能検査ということでは実際には多くの副腎疾患に行っておりますので、大村先生らのカットオフ値が当てはまるかどうかを我々の症例でも検討してみようと思います。しかしながら、実際の症例では、食塩負荷時の尿中アルドステロン排泄はカットオフ値ぎりぎりの値ですが、立位フロセミド負荷でのレニンはかなり強い抑制があるという症例や、また反対に、尿中アルドステロン排泄はかなり高値ですが、立位フロセミド負荷時のレニンは軽度増加するというように、検査により結果に乖離を認めることもしばしば経験します。

各症例のアルドステロン産生の自律性の程度により、検査による結果が乖離しうるので、やはり1種類の検査のみでは判断に迷う症例もあります。各検査の施行例をまとめて統計学的に比較すると、経口食塩負荷時の尿中アルドステロンが一番特異度が高いという結果でしたが、個々には様々でして、現状では立位フロセミド負荷試験もほぼ全例に行っております。

成瀬：フロセミド立位負荷試験を実施しない施設はありますか？パネリストの先生方は一応は実際にはやっていることが多いでしょうか。田辺先生、どうですか？

田辺：女子医大では、典型的症例ではやらない症例も結構あります。

成瀬：典型例では実施せず、症例を選んで実施ということですね。生食負荷試験はどうでしょうか。理論的にはボリュームオーバーロードが確実なので昔はよく実施されましたが、最近ではリスクの問題があり少なくなっています。高橋先生のご意見はいかがですか？

高橋：実は昨日も1人行いましたが、血圧の反応性に関しましてはPAの方でも意外と上がらない方も多く、逆に予想に反して本態性の方で上がる場合もあります。例えば昨日の方は、CTでは腫瘍が見えずまだ診断確定していませんが、明らかな低K血症があり強くPAを疑っておりますが、収縮期血圧は前値が120mmHgで、負荷後もずっと120mmHgのままでした。

この検査中は一部の成書では安静仰臥位で行うとの記載もあるのですが、2l生理食塩水を点滴しますと膀胱に尿が充満し、それを我慢させると血圧が上昇して危険ですので、我々は採血前の30分は安静にさせますが、あとはむしろ積極的に排尿させて血圧が実際に下がるという例を多く経験しております。

また検査中の血圧に関しましては、検査前に降圧剤を併用する手もありますので実際的にはあまり問題ないと思っております。問題なのはむしろ低K血症でして、幸い経験はありませんが、負荷時に不整脈を誘発する恐れがあるので十分にKを補充してから検査をするというスタンスを取っております。

成瀬：宮森先生、生食負荷試験についてはいかがでしょうか？

宮森：私自身は経験がないのですがけれども、欧米ではかなり以前から用いられている抑制試験だと思えます。しかし、日本人に4時間2lの生食負荷というのを一律にやった場合に、本当に安全性という面で問題がないかどうか個人的には心配しています。高血圧症、特にPAでは心機能にも異常がある場合がありますので高齢者や心肥大、心電図異常などのある人では注意が必要だと思います。先ほどの成績でも生食負荷の代わりにフロリネフ経口投与を行っても診断率にあまり乖離がなかったですね。ということは経口フロリネフ試験の方が安全ですので、これによって変わるようになるのでしょうか。

高橋：我々の施設では一番最初にカプトプリル負荷をやりまして、次に立位ラシックス負荷、最後に低Kを十分補正してから生食負荷をすることにしております。9 α (9 α -フルオロコルチゾル) はほとんどやっておりません。生食負荷は4時間の検査ですから半日のリスクで何が起ころうと私自身で対応可能ですが、9 α の場合には一応プロトコル上は何日間か負荷をするため、私自身で対応できない時間も考えられ、この検査はあまり経験がないものですから、ということが起きるかわからないので、リスクがとれないかなと考えてやっておりません。

成瀬：どれか1つの負荷試験を選択するとなると先生方で意見が分かれるでしょうから、現時点ではACTH試験、経口食塩負荷と従来のラシックス立位試験を組み合わせで実施し、しばらくは症例を重ねてから結論を出すことになると思います。経口食塩負荷試験は、尿中Naが170mEq/日以上であれば負荷がかかっているとになるので、非常に簡単な方法と

いえると思います。田辺先生も最近では食塩負荷とか、経口食塩を実施していますか？

田辺：はい、柴田先生にならって、本態性高血圧症と思われる症例とPAが確定した症例で常食食塩負荷後の尿中アルドステロン排泄量を検討しております。rapid ACTH 負荷試験も大村先生の判定を参考にして評価しております。

成瀬：画像検査に移ります。CTは大体2.5~3mmくらいのスライス幅で、造影前後で実施するというのが大体皆さんの考え方というのでよろしいでしょうか。それに異論のある先生方はありますか。CTが必要かどうかの議論になるとそこで意見が分かれると思います。実施するならその方法でという点はコンセンサスがあると言えますね。副腎静脈サンプリング(AVS)の適応の問題になりますが、また一番意見が分かれる所だと思います。

西川先生、大村先生、高橋先生は疑わしい例は全例で実施すべきとお考えだと思いますし、柴田先生、田辺先生は疑わしい例を選択してとお考えだと思います。医療費などの集団としてのプラス・マイナス、個々の患者さんでのプラス・マイナスとの異なる視点があると言えますが、どなたかご意見はありますか？

言葉の定義の問題ですが、マクロ、ミクロとの表現は6mmを境とするのでしょうか。私は1cmがマクロ、ミクロの境かと思ったのですが。

西川：Terminology から見た言葉としては、認められた標準的な概念ではないと思います。単に我々が仮にそう名付けて言っているだけです。ただし、CTの精度を向上しても6mmが描出の限界です。小さな1mm、2mmの結節、東北大学の佐藤先生がよく見つけられていますけれど、それが機能性かどうかという判定はできません。やはり、AVSは積極的に行うべきです。逆に大きい副腎病変がCTで見えたとして、それが本当にアルドステロン産生しているような特徴を示すかという、そういう機能診断法はCTではできないから、やはりAVSしかないといえます。

成瀬：マクロの腫瘍が非機能性で反対側にミクロの腫瘍が存在しえるという点が、全例でAVSを実施すべきとの根拠になっていると思います。1cm以上の明らかな腫瘍があっても、AVSを実施しないと病変側を確定できないとの症例がどの程度あるでしょうか？

西川：CTで所見が陽性の5~6%にあります。すな

わち、機能診断をしないで、画像所見のみで最終診断すると5~6%で誤診していることになります。

大村：我々が1020例の初診高血圧患者からスクリーニングを行い発見したアルドステロン産生腺腫45例中、CTで容易に発見可能な腫瘍が存在する副腎の反対側の副腎にアルドステロン産生ミクロアデノーマが証明された症例が3例(7%)ありました。さらに特発性アルドステロン症に非機能性副腎腫瘍が合併した症例が1例ありました。

成瀬：1cm以上の腫瘍で5%が実際には反対側にミクロの腫瘍があったということですね。柴田先生のご経験はいかがでしょうか？

柴田：我々の病院では、CTスキャンを行って片側性の副腎腫瘍を認めた際に、副腎シンチグラムで集積があるかどうかの機能的診断を行います。シンチグラムの集積が、CTでの片側性腫瘍と一致したにもかかわらず、実は反対側の副腎もアルドステロンを過剰産生していたと思われる症例は、今の所1例だけ経験しております。

成瀬：分母となる症例数は幾らですか？

柴田：分母は、私が入局してからの症例の中での検討ですが、多分100~130例くらいだと思います。

成瀬：100例で1例くらいですね。田辺先生、女子医大はどうでしたか？

田辺：女子医大では約170例に1例だけ、両側に1cmくらいの腫瘍があり、AVSを行ってアルドステロン値の高い方を摘出したのですが高血圧、ホルモンデータが改善しなかった症例があります。それ以外は術前、術後診断の不一致はありませんでした。

成瀬：1cm以上の腫瘍で病変が反対側であったのはいかがですか？

田辺：1例もありません。一側性の典型例ではシンチグラムのバックアップをとらない症例も結構あるのですが、片側に径1cm以上の腫瘍で造影効果の弱い、いわゆる典型的なPAの腫瘍で局在が対側であった例はありませんでした。

成瀬：宮森先生はいかがですか？

宮森：PA症例27~28例で、やはり2例の経験があります。1例は、これはどうしてもおかしいということで、画像で映っていないネガティブな方を手術したんです。そうしたらやはり微小腺腫がありました。2例目も同様な症例ですが、こういうことがあるので手術をしましょうと話したら、患者さんが手術は嫌だと言ったので外来でフォローアップ中です。やはり20数例で1~2例という頻度で画像と機

能が一致しないトリッキーな症例があるのではないかと思います。

成瀬：100人のうち5人の方は病変側が見えている腫瘍と反対側で、その方々は反対側の副腎を手術されるわけですので、非常に大きな問題だと言えます。一方、残りの95人の方では侵襲的検査であるAVSを受けることになってしまいます。AVSは経験豊富な専門施設で実施できればよいのですが、現状では全国どこでも普遍的に実施可能かどうかは今後の課題です。

柴田：どのような症例に対して、AVSを行うべきかはとても重要ですが、なかなか難しい問題だと思います。Mayo ClinicのYoungらのプロトコルでは、年齢のファクターを考慮に入れていて、一側性の腫瘍径1cm以上で、CT上低吸収性の典型的なアデノーマを認めた場合に、もし患者の年齢が40歳を超えていれば、非機能性腫瘍の可能性が高まるということでAVSを行うが、40歳未満ならばそのまま副腎摘出術を行っているということです。40歳という根拠は不明ですが、加齢に伴って非機能性腫瘍の可能性が高まるというのは事実だと思います。

米国内分泌学会において、Young先生と直接話をしましたが、少なくともMayo Clinicでは患者さんに手術適応の希望により検査をどこまで行うかを決めているようです。すなわち、内分泌的に明らかにアルドステロン症を呈しても、CTスキャンで明らかな腫瘍を認めない場合に、片側の微小腺腫の可能性はありますが、患者さんが手術を希望しなければAVSは行わずに、「臨床的IHA」ということで薬物療法を行うそうです。しかし、患者さんが手術を希望する場合は、CTスキャンで明らかな片側性腫瘍を認めても、術前にAVSを行って機能的診断を必ず行うということでした。

成瀬：高橋先生はどうですか？

高橋：我々の施設では実際に明らかな腫瘍があつて反対側が責任病巣だったという経験は少なくとも最近はないのですけれども、一応皆さん方のデータを踏まえて患者さんには5%程度はCTとは反対側が病巣の可能性がありえるというお話しをすると、大体皆さん局在診断のためAVSをしてくださいというふうになりますので、ほぼ全例でAVSを行っております。

成瀬：AVSを実施できる症例ではできる限り実施するけれども、やはり症例は選択せざるをえない。高血圧の5%がPAだとすれば、高血圧の患者さん

が1千万としても50万ですね。それだけ多数の症例でAVSを実施できる環境が日本にあるのが問題です。多数例を実施されている姫野先生の所でも年間で100例、日本でAVSを多数例実施している施設は極めて少ないのが現状です。勿論、今後AVSが実施可能な施設、先生方を増やしていくにしても、どこまで受け皿として可能かは問題です。猿田先生、いかがでしょうか？

猿田：治療の所でお話しをしようと思ったのですけれども、これは大事なことなので。確かに成瀬先生のおっしゃるとおりで、PAが本当に5%いるとすれば大変なことです。治療と組み合わせて今後やっていくというのも1つの手かなと思ったんです。なぜかというといは、これからスクリーニングをきちんとやると日本人も増えてくるのではないかなと想像しているんです。そうするとCaチャンネルブロッカーと少量のスピロラクソンでコントロールされる症例というのが今後増えてくると思うんですね。それをうまく利用しながらやるのか、それとも最初からやはり、鑑別のためにAVSをどんどんするのかです。IHAは、ほとんどCaチャンネルブロッカーと少量のスピロラクソンとでコントロールされると思います。先ほどのマイクロアデノーマの件数でいうと、我々は4例程度反対側であったのを経験しています。ですから、IHAがマイクロアデノーマかの症例では、確実に診断できるまでCaブロッカー+スピロラクソンで経過を見ていくのも一方法かと思います。

成瀬：京大の宮下先生はいかがですか。関西では京大が一番多いでしょうか。先生の所はどのような方針で実施されていますか？

宮下：まずAVSに関しましては、アルドステロン症疑い全例で積極的に行っております。

成瀬：AVS自体の適応はいかがですか？

宮下：アルドステロン症の診断に関して我々は、尿中アルドステロンを最も信頼しております。レニン-アルドステロン比ではなく、尿中アルドステロンと血漿アルドステロン濃度の絶対値でPAを診断します。原則的に尿中アルドステロン排泄量が8 μ g/日以上患者では積極的に入院検査とAVSを勧める方針としております。

成瀬：疑わしい例では全例でAVS実施ということですね。

宮下：画像検査の結果にかかわらず、そういう方針としております。その結果、画像検査とAVSとが乖

離しているのはやはり5%くらいと基本的には考えております。

成瀬：先生の所は歴史が古いのでかなりの症例の経験があると思いますが、CTとAVSの結果の乖離などの経過はどうでしょうか？

宮下：私が見ているのは100例弱くらいですけれども、最近CTの進歩に伴い感度が上がって、小さい3mmくらいの副腎結節を拾ってきます。そうすると高血圧に伴う結節性過形成かアルドステロン産生ミクroadenomaか判らないのを拾ってしまい、結節性過形成を疑陽性としてしまって、それでAVSと乖離してしまうというのが今後増えるかなと思っております。

成瀬：先程の5%の症例の中で、1cm以上の腫瘍で局在が一致しなかったのはありますか？

宮下：あります。その5%の中には小さいものもありますし、1cm以上のマクroadenomaでも2例か3例、画像検査で検出されたのはノンファンクショナルであって、反対側にミクroadenomaが病理で検出できたというのがあります。

成瀬：この辺はいかがでしょう。いわゆるマクロで、1cm以上の明らかなマクロの腫瘍がある場合でもAVSをするかどうか最大のポイントだと思いますが、日本における内分泌性高血圧の医療との視点から、今後、どのようになっていくでしょうか。猿田先生、いかがでしょうか？

猿田：やはりしっかり診断がつけば、やらなくてもよいのではないかと思います。私どもの所では割とシンチグラムをやるものですから、その成績と一致しているとAVSをやらなくて手術している例も確かにあります。私はやはり、先ほど先生がおっしゃった医療費の問題はどうしても考えていかなければいけないと思います。

実は私はアメリカで内分泌の臨床をやっていたのですが、そこではやはり医療費がものすごく高いわけですね。患者さんの層の大変な違いがあり、私が見ていたのは大概メキシコ人とかブラックの人たちですからお金がないです。ほとんど検査入院できないんです。ですから日本みたいにきちんとカテテル検査なんていうとお金がかかってしまうから、患者さんに逃げられてしまいます。そういったことでもかなり、雑な診断をしているという印象でした。

日本はこれだけ保険でカバーしてくれるので助かります。そこで、今の問題は、私ははっきりしていればやらなくてもよいのではないかという気はいた

します。大村先生のように非常に巧い方はよいですけれども、なかなか慶應などでも失敗する例がありますから、そういったことを考えれば、はっきりしていればやらなくてよいのではないかと思います。

成瀬：ありがとうございました。酒井先生、どうぞ。

酒井：順天堂の酒井と申します。私どもの施設はあまり内分泌を盛んにやっているような所ではないですけれども、手術は泌尿器科にお願いしています。実際手術をされる側の意見を伺うと、明確なカットオフ値が提唱されていないAVSデータというものを、どの程度信頼すればよいのかといつも言われます。今研究会のような専門家の集まる会でもディスカッションが出るような段階において、例えば腫瘍は同定できないが有意な左右差のあるAVSデータを持つ症例を提示しても、なかなか手術をしてくださらないという現況が1つあります。やはりそれを何とか説得せしめるようなカットオフ値を私ども内科の方で構築していき、本邦での基準値として成績と合わせて1つの論文にし、外科の先生方に納得していただくようにしていくことが、AVSの適応基準を考える上で重要と思います。

あと実際に腫瘍があっても、私も実際に苦い経験があって、術前非腫瘍側とされていた方が、責任側だったという例があったものですから、自分自身を納得せしめるためにAVSはするんですけれども、うちの泌尿器科はCTなどで腫瘍があればそれだけで納得して手術をされています。そんな現状の所もありますので、外科医をいかに納得させるような背景を作っていくことが、1つ大事かと思います。

成瀬：実際にAVSを施行しなければならぬ場合、お願いできる施設は非常に少ないのが現実です。今後は、各地域に3つ4つの基幹病院があると疑わしい例を紹介するのに都合がよいのだと思います。

田辺：よろしいでしょうか。私自身はAVSは適応を限って行うべきであると考えています。しかし一方で、AVSの術者は経験がとても重要だと思うのです。本日の講演でも症例によって血管走行がかなり異なるというお話がありました。そういう意味では、AVSの経験が少ない施設では技術的に一定の水準に達するまでは典型例でAVSを行い、結果を確認しながら技術を高めることも必要ではないかと思っております。

成瀬：そうですね。難しい症例で実施して、ますます難しい場合があります。その意味では、典型例で技術を積み上げるのも今後の技術水準向上に重要だ

といえます。この技術的な面で、先ほどお話いただいた放射線科の3人の先生方で何か追加はございますでしょうか。桑鶴先生いかがでしょうか？

桑鶴：先ほど質問があったガドリニウム造影剤の件ですが、1例で施行経験があります。DSAを使っているためヨード造影剤よりは薄いですが、きれいに描出されますので、ヨードアレルギーの患者さんにはよくお話しをしてガドリニウムを使います。ガドリニウムも使えない場合は炭酸ガスを使う方法もあります。AVSでの使用経験はありませんが、動脈撮影やシャント造影では使うことがあり、よく描出されますので、ヨードもガドリニウムもだめな場合は炭酸ガスで対応すればよろしいと思います。

成瀬：姫野先生、いかがでしょうか？

姫野：カテーテルの得意な先生がやると手技的にどんどん凝っていったって、副腎静脈の奥までカテを入れる傾向があると思います。その点で注意しなくてはいけないうのは、副腎の静脈全体をAVSしていないかもしれないという点です。副腎の一部分の血流だけを採ってしまわないように気をつける必要があると思います。

たとえば、右の副腎静脈は本管が非常に短くて、造影をした際に逆行性造影なので本来の血流分布液とは違うかもしれませんが、副腎全体が映らないで、カテーテルの方向によって副腎静脈の枝の下の方だけとか上の方だけが映るという場合があります。ですので、一部の枝のみから採血せずに、できる限り副腎全体からの血液をAVSする配慮が大事だと思います。そのためには放射線科医だけではなくて、AVS中に内科の先生が常に目を光らせていて、造影写真を見て「これは本当に適切なAVS位置か？」ということ術者に言っていたら、放射線科医も注意するのではないかと私は思います。

成瀬：「AVSをやれ、やれ」と言うだけではなくて、内科医もAVSに参加するということですね。放射線科には血管造影の経験豊富な先生方は多いのですが、AVSは最近ずっと施行していない先生が非常に多いんですね。そのような先生方のために、本日のお話をマニュアルのような形でノウハウを普及させていくのが大変重要かと思います。桑鶴先生がビデオのことをおっしゃっていましたが、今後、映像を用いてAVSの実際を情報提供していく努力も必要だと非常に感じました。技術水準の向上が診断率の向上にも大きく反映されると思います。今後の課題として、これはぜひやるべきだ、例えば学会レベル

で取り組むべきとかの提案があればお願いします。

西川：やはりEBMを確立するという意味では全国の皆さんと共同で検討すべきだと思います。高血圧に占めるPAの頻度が、本当に私どもの申し上げたとおり高血圧の5~6%を占めるかどうかということを確認する必要があります。いずれにせよPAの頻度が高いと思いますので、一般医家にとって易しい鑑別診断法というのか、スクリーニング法を早く提示することが大切ではないかと思います。あとは、我々専門家としてやはり手術した後の予後調査を詳細に検討すべきだと思います。外科的処置でこれだけよくなりますというのをを出してみたいなと思っております。

成瀬：ありがとうございます。宮森先生、いかがでしょうか？

宮森：PAをどの段階で診断するかという所がやはり問題だと思うのですが、病初期に、CT陰性で、AVS陽性症例でどんどん手術をすべきかどうかまだ決めかねています。そのような症例に対して、早期に根治療法をしていくべきだというのははっきりしたEBMが今後確立されればよいと思います。今の限られた経験の中では、どうもそういう治療方針に対して、私どもの施設では100%の賛同が得られないという状況ですので、やむを得ずフォローアップして、数年で画像ポジティブになった段階で手術をしているという状況です。その4~5年の観察期間というのはきちんと血圧を下げて、低Kの管理もして、できるだけリスクをコントロールすれば、CTネガティブの段階でそんなに急いで取らなくてもいいのではないかと考えています。様々な考え方があろうかと思いますが、今後全国的に症例が蓄積され治療方針が定まれば大変望ましいことと思います。

成瀬：ありがとうございます。では田辺先生。

田辺：初めはPAを疑っていても、ホルモンデータ的に非典型例で確認がつかず、降圧剤で容易にコントロールされてしまう高血圧症例では、途中でPAを疑ったことを忘れてしまい、ホルモンデータを再検しないことがあります。また、担当医が変わると申し送りがされず、本態性高血圧として加療継続される症例もあります。

これらの、PAが疑わしい症例、長期に手術をせずに薬物治療を続けた症例の長期予後ははっきりしていません。予後を明らかにするためにも、一度疑ったら1年に1回でもよいからPAとしての再検査を実施していく医者の自覚が必要ではないかと思いま

す。各施設内でも医師によってフォローアップ方針の考え方が違うと思いますので、施設内である程度一致した見解を作った方がよいかと思ひます。

成瀬：では柴田先生、お願いします。

柴田：私どもとしては、今後3つの課題を考えています。まず第一に、予後調査が重要と考えます。本日、「pre-Conn 症候群」という言葉が先ほど出ましたが、pre-clinical Cushing 症候群と一番違う点は、「pre-Conn 症候群」、すなわち軽度のアルドステロン症は、スピロラクトンにより薬物療法が行えるわけで、必ずしも手術適応があるか否かがその時点でわからなくても放置にならないという点があります。したがって、画像で腫瘍像がはっきりしない軽度のアルドステロン症が疑われる症例で、抗アルドステロン薬による薬物療法で経過をみた場合の予後と、実際にそのような初期に AVS などで局在診断を行い、片側副腎摘出術を行った症例で予後がどのくらい異なるかということは重要な課題と思ひます。

第二には、「臨床的 IHA」と診断された症例で、スピロラクトンを投与した場合の長期予後と、腺腫で手術を行った症例の長期予後がどのくらい異なるかも今後明らかにされるべき問題と思ひます。今後、アルドステロン症を高血圧全例をスクリーニングして、とにかく1例でも多く見つけるべきか、もう少し疑わしい症例の中からスクリーニングすべきかという大きな問題は、医療経済的な問題も絡んでいて、そのような予後調査の結果をもとに考慮すべきと思ひます。

第三には、グルココルチコイド反応性アルドステロン症 (GRA) について稀ではありますが、今後 long-PCR による遺伝子検査のシステムを作り、アルドステロン症のスクリーニングの過程に取り入れていきたいと考えています。GRA はまれな病型ですが、スクリーニング段階でキメラ遺伝子が検出されれば、それ以降の検査が不要となるというメリットがあります。

成瀬：ありがとうございました。では高橋先生。

高橋：皆様と大体同じ意見ですが、一つは、やはり CT では腫瘍が見えない症例で、ただし内分泌学には生理食塩水負荷を含めてクラシカル PA という症例に関しては、おそらく手術した方がよいだろうと考えて我々は手術をお勧めしておりますけれども、そういう PA 非典型例のエビデンスを蓄積してゆくことが重要だと思ひます。あとは、アルドステ

ロンの尿中の値に関して、おそらくこの検査は臨床の一般の先生方にも非常に重要なメッセージになる可能性があると思ひますので、正常値はどうか、異常値はどうかということも、今後、年齢とか性差を含めてきちんと決めていくのが非常に重要ではないかと考えております。

猿田：大村先生にお願いですけれども、実は先生が発表されているような非常に小さい腫瘍を早期に摘出した成績は世界にあまりないんですよ。ですから先生が予後調査で症例を長く追いかけるとどうなるか。実は私はアルドステロンをやって35年になりますが、腫瘍側を摘出して反対側に腫瘍が出てきてしまった症例が2例あるんです。その時にそれをどうしたらよいかということで、うちの村井教授に再手術の際に副腎の一部を足に移植してもらうこともやったことがございます。一般的には一側性の場合には腫瘍側を全摘します。そうすると反対側にまた出てきた、そういった経験があるものですから、ぜひ先生の貴重な症例の予後を追いかけて下さい。これは世界に例がありませんから、ぜひ先生に出していただきたいと思ひます。

成瀬：ありがとうございます。どうぞ、板垣先生。

板垣：杏林の板垣です。手術を前提にしている場合は AVS がほぼ必須というのは問題がないと思ひます。ところで、手術をお勧めする時、CT で見えない非常に小さい腫瘍を手術した場合に、それがほぼ100% 完治する、降圧剤が中止可能であるということをお患者さんに説明してよいのかどうか。

成瀬：いかがでしょうか。では大村先生、ぜひ発言を。

大村：我々が経験したアルドステロン産生腺腫の症例数はまだ100例前後ですが、CT で検出できないアルドステロン産生ミクロアデノーマが術後降圧剤なしで血圧が正常化する例は約80%、CT で検出可能なマクロアデノーマの場合は60%前後と、術後の高血圧の治癒率に有意な差があります。従って、我々は現在 CT で検出できないアルドステロン産生ミクロアデノーマに ACTH 負荷副腎静脈採血を行って積極的に診断し、診断が確定された場合は片側副腎摘除を行った方が高血圧の治癒率が高くなるかと考えています。ミクロアデノーマが大きくなるまで待つて診断治療を行うという方法では、副腎切除による高血圧の治癒率を低下させる可能性が危惧されます。

成瀬：例え AVS で左右差が明らかであっても、画

像検査で確認できない腫瘍を手術するのは外科や泌尿器科の先生方にとっては非常に抵抗があると思います。今後、大村先生方のように、明らかに左右差のある症例での手術成績、エビデンスを蓄積して外科サイドに情報を提供していくことが重要だといえます。

ほかに、特にご発言がありますか。最後に酒井先生。

酒井：私は逆に教えてほしいのですけれども、かなりオバートな典型的なAPAで、だけどbaPWVを見てもかなり高いとか、眼底変化も強くて、手術をしてもなかなか降圧薬を減らせないのではないかという方がいらっしゃる。そういう方にオベをするに際して、先生方はどういう風に患者様にお話をされているのでしょうか。

成瀬：PAの診断が明らかな症例ですね。

酒井：はい、典型的な症例です。低Kはそれほどなくても、普通に降圧薬でそれなりの目標の血圧を獲得できているような方で。

成瀬：血圧のコントロールはできているけれども、やはり取った方がよいのかどうかということですね。

酒井：どういうふうの説得されているか。

成瀬：どうですか？

西川：通常患者に対して、生命予後と合併症のことを説明します。それともう一つは高血圧治療に関して薬物、薬剤の量と種類を減らせる可能性が高いということをお話し致します。最悪の場合は全く降圧しませんけれども、アルドステロンは悪者（動脈硬化病変を増悪させる）ですということで副腎を取らせてくださいと説明し、納得していただく場合が多いと思います。本当に困っている症例というのは、やはりアデノーマ摘出後、急激に腎機能が悪くなる症例です。術後低レニン、低アルドステロン血症で、RTAの4型に陥り急速に腎不全になってしまう症例が少なからずある点です。それはやはり病期が長過ぎて遅かりしというわけなので、そうならないよう早期診断治療が大切であると説明しています。

成瀬：時間が来ましたのでまとめます。本日の専門家の先生方のディスカッションをお聞きになり、スクリーニングの対象、機能的診断、CT、AVSに至る各ステップで、コンセンサスのある部分、コントロール可能な部分があることがおわかりになったと思います。その中で、高血圧の患者さんでは低K血症の有無にかかわらず一度はレニン、アルドステ

ロンを測定し、典型例を見逃すことのないようにしていく必要があります。ただ、その後の機能検査に関しては、今後もう少しデータを集め、よりよい簡便な方法を確立していく必要があります。施設の状態が大きく異なりますが、例えば学会等に働きかけて共通のプロトコールで何かをやるとかの努力が必要だと思います。

AVSに関しては放射線科医のテクニカルなアドバイスの普及、内科医の内分泌データとの対応を進め、蓄積した結果を皆さんに情報提供していくことが不可欠であると思います。先ほどの予後調査の重要性が指摘されましたが、国立病院機構では昨年度、2億幾らかけて内分泌代謝ネットワークの整備が決定され、本年度中に整備を完了するとのことでした。今後この内分泌ネットワークを癌センターのようにオープンにして、関連のデータを蓄積し、長期にわたって、患者さんのデータがフォローアップできるというようなシステムが確立されると、PAの診断、治療、予後の包括的な研究と医療水準の向上が期待できると思います。本日のパネルディスカッションはこれで終わりです。内容はプロシーディングという形で、東京女子医科大学雑誌に掲載をお願いする予定です。ご協力ありがとうございました。

田辺：成瀬先生、ありがとうございました。実際には非典型例のPAの診断は我流の部分が多いので、専門の先生方のご意見、経験をいろいろお聞きして、できるものは自分でも診断の一助にしてみようと思います。また、ここに本日ご出席の先生はPAにはいろいろな診断法があるということがわかりましたが、各施設に帰っていただいた後は医局内の先生にもご紹介いただき、多くの先生に協力していただいで統一した検査をしなければいけないと思います。各病院施設での啓蒙もよろしく願いいたします。

それでは最後に、慶應大学名誉教授猿田享男先生が会の初めからずっとご参加くださっておりますので、クロージングリマークのお言葉をいただきたいと思います。

猿田：本日は皆様方、大変熱心にご討論いただきまして誠に有難うございました。会を重ねるごとにこの会が非常によい会になってきたように思え、大変嬉しく思っています。冒頭に成瀬先生からお話がありましたように、この会は成瀬先生と平田先生とで始められ、第2回目から西川先生が加わって充実し、さらに本日は藤田先生が加わって日本高血圧学会もバックアップされるということで益々充実してきて

いるように思えます。

私もかつて時々、アルドステロンを主題とした外国でのこのような会に出席したことがあるのですが、本日のように多くの専門家が集まり、副腎静脈採血など高いレベルの議論を聞いたことがありません。オーストラリアのグループの議論もこれほどではありません。そういったことで、この領域では日本がリードしておりますので、この会を大切にしながら、日本の貴重な成績を世界に向けて発信していくことが大切だと思います。

私がお願いしたいのは、これだけ専門家が集まっておられますので、PAに関して私が定年までにできなかったことを是非明らかにしていただきたいと願っています。約35年間に亘ってPAの症例をみてきましたし、アルドステロンについて勉強してきましたが、今なお私が疑問に思っているのはPAにおける高血圧の発症機構です。

過剰分泌されたアルドステロンが尿細管に働き、 Na^+ を再吸収し、 K^+ を排泄させ、循環血液量の増量が主となって高血圧が発症してくると考えられています。それは確かに重要な一因ですが、その際、 Na^+ の再吸収が亢進するほど K^+ の排泄が促進されるはずですが、低K血症が明らかでなく高血圧がなぜ先に発症してくる症例があるのかです。本日の議論でも低K血症は主変化ではないとすると、なぜ低K血症を生じない程度のアルドステロン量で高血圧が発症してくるのか疑問です。

かつてアルドステロンを今のように簡単に測定できなかった頃は、血中および尿中 Na/K 比がPA診断の重要な指標でした。そのようなことでレニンやアルドステロンの測定が容易となった現在でも、血清 Na と K の測定は、高血圧患者では何度も行っています。レニンやアルドステロンと違って何度も測定しても保険で削られることはあまりないものですから。そうしますと、私のところでは軽度の低K血症ですがPAの8~9割で見られています。本態性高血圧とっていて、何度かの測定で軽度の低K血症また高 Na 血症に気づき、レニンとアルドステロンを測定してPAが判明することがしばしばあります。私の方がPAに気づくのが遅れているのかもしれない。

次に先ほど佐藤先生がおっしゃられたように、抗アルドステロン薬のスピロラク톤の効果はPAの診断に大変有用と思っています。かつて低レニン本態性高血圧とPAとでスピロラク톤の効果

比較したことがあるのですが、低レニン本態性高血圧ではスピロラク톤の効果が悪く、一方PAの方では血圧に明らかな変化がみられ、PAの診断のかなりの手がかりとなり、この点では増量しているアルドステロンの血圧上昇の役割が明らかです。しかしどのような機序で高血圧が生じているのかはわかりません。

皆様御存知の通り、Gomez-Sanchez EPら(Kaplan教授のLabで、私の次のフェローです)が、アルドステロンの昇圧には脳内のアルドステロン受容体が重要であるとし、脳室内へアルドステロンを注入すると血圧が上昇することを報告しています。私どもの教室の影山先生がクリーブランドで犬の脳室内へアルドステロンを注入して高血圧を発症させる研究をしていましたが、かなりの量を入れないと高血圧にならず、 Na バランスも重要であり、そう簡単な機構ではありません。循環血液量の増量はきわめて重要なのですが、低K血症を来す前になぜ高血圧が生じるのか、すっきりせず是非そのあたりを明らかにしてください。

それから最近、“J Hypertens”か“Hypertension”に発表されたアルドステロンの血管障害に関して、アルドステロンのような鉱質コルチコイドによる血管障害は、少量のアルドステロン等の増加では Na^+ とか K^+ の変化が密接に関係しているのではないかということです。DOCA食塩高血圧ではかなりの高血圧を来し、低K血症も生じて血管障害が生じてきます。このモデルでレニンの遺伝子操作など、遺伝的操作でDOCAと食塩とを負荷しても高血圧を生じないタイプが作成できるようです。この血圧上昇を来さないモデルで、血清 K は著しく低くなっており、その状態が続くと高血圧がなくても心筋の線維化が生じ、さらに心不全を来してくるようで、血清 K の低下が心血管障害の発症にきわめて重要であると結論しています。そうすると先程からの議論で、血清 K が正常範囲のPAと、血清 K が著明に低下しているPAとで、心血管系疾患の発症に差があるかどうか、多数例検討していただきたいと願っています。

以上のようなお願いをした変則 closing remarks になってしまいましたが、今後のこの会の一層の発展を願うとともに、本日は遅くまで熱心にご討論に参加してくださった皆様に感謝申し上げます。私の挨拶とさせていただきます。有難うございました。

追加発言

(東京大学 医学部付属病院腎臓・内分泌内科)

高橋克敏

昨今の認識の高まりにより、「高血圧，低K血症，副腎腫瘍のどれかが欠けた」“非典型的な原発性アルドステロン症(PA)”の診断例が増えている。これまで何年も診断がつかなかったのに，“非典型的なPA”で“surgically treatable hypertension”と判明する方がおられる一方で，不必要な診断をつけてしまう懸念もある。我々は“非典型的なPA”も適切に診療したいが，後者への懸念も禁じえなかったため，PAの確定診断の一環として，アルドステロンの自律的分泌を検証する生理食塩水負荷試験を行うことにした。検査前に，心・腎機能を評価し，低K血症を十分治療し，安全を優先し，時には降圧剤を投与した上で，現在も1例1例，慎重に検査を行っている。さらに，“非典型的なPA”の予後が必ずしも明ら

かでないため，診断基準は，“典型的PA”の診断基準を意識して，より厳しい「負荷後PAC >10ng/dl」を手術適応と考えている^{1)~3)}。また，潜在的にリスクを伴う検査のため安易には行われるべきではないと考え，当科診療マニュアルにもこの点を明記している⁴⁾。

文 献

- 1) **Weinberger MH et al:** Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* **90**: 386-395, 1979
- 2) **Holland OB et al:** Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* **6**: 717-723, 1984
- 3) **Mulatero P et al:** Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 1045-1050, 2004
- 4) **高橋克敏:** 原発性アルドステロン症. 東京大学医学部付属病院腎臓・内分泌内科マニュアル (平成17年)