

第3回副腎静脈サンプリング研究会

原発性アルドステロン症の診断における経口食塩負荷試験の有用性

慶應義塾大学 ¹保健管理センター, ²医学部 内科,³医学部 中央臨床検査部, ⁴医学部 泌尿器科

シバタ ヒロタカ ムライ アヤノ コバヤシ サキ コ スダ ノリコ ヨコタ ケンイチ ホンマ ケイコ
 柴田 洋孝^{1,2}・村井 彩乃²・小林 佐紀子²・須田 徳子²・横田 健一²・本間 桂子³
 オオク アツミ ハヤシ コウイチ ムライ マサル サイトウ イクオ サルタ タカオ
 太田 敦美³・林 晃一²・村井 勝⁴・齊藤 郁夫^{1,2}・猿田 享男²

Oral Salt Loading in the Diagnosis of Primary Aldosteronism

Hiroataka SHIBATA^{1,2}, Ayano MURAI², Sakiko KOBAYASHI², Noriko SUDA²,Kenichi YOKOTA², Keiko HOMMA³, Atsumi OHTA³, Koichi HAYASHI²,Masaru MURAI⁴, Ikuo SAITO^{1,2} and Takao SARUTA²¹Health Center, ²Departments of Internal Medicine, ³Laboratory Medicine, and ⁴Urology,
School of Medicine, Keio University

Accurate and rapid diagnosis of primary aldosteronism is crucial, since patients with this condition often have cerebrovascular and cardiovascular complications. In our hospital, we screen hypertensive patients with hypokalemia or adrenal tumors, and patients who are treatment-resistant to hypertensive agents. First, we identify patients with a high plasma aldosterone concentration, low renin, or high aldosterone-to-renin ratio (ARR). Then, before performing primary aldosteronism tests to localize a lesion, we perform an oral salt loading or upright posture furosemide test. We then compare these tests. Urine aldosterone excretion of more than 12μg/day under an oral salt loading (urine Na > 170mmol/day) and post-furosemide active renin concentration at 120min of less than 3.3pg/ml are appropriate cutoff points to confirm primary aldosteronism.

Key words: oral salt loading test, furosemide upright posture test, primary aldosteronism (PA)

緒 言

アルドステロンは、腎臓の尿細管におけるNa再吸収、K排泄により電解質代謝、血圧調節に不可欠なステロイドホルモンである。食事性Na摂取量が正常～低値の時は、Na、K代謝による生理学的効果が主にみられるが、食事性Na摂取量が高値の時は、高血圧や血管の炎症、血管周囲のコラーゲン形成や線維化などの病態生理学的効果がみられる。これは、高血圧による二次的なものばかりではなく、アルドステロンがミネラルコルチコイド受容体を介して局所に直接作用するためと考えられている。ヒトにおける主要な二次性高血圧である原発性アルドステロン症(PA)では、実際に、心肥大、脳血管疾患、腎障害などの臓器障害が多いことが報告されており、

迅速な診断と治療が重要である。

目 的

高血圧症の中からPAをスクリーニングする際には、以前は低K血症を伴う高血圧患者を対象とした施設が多く、高血圧症の0.5%程度との報告が多かったが、血漿アルドステロン/レニン比(ARR)高値を指標にスクリーニングをするようになり、PAの頻度は以前と比べて明らかに増加し、低K血症の頻度は減少した^{1)~7)}。ARRは有用な指標であるが、ARRはその分母のレニンに大きく依存しており、薬剤、加齢、体位などの影響で低レニンとなるとARRは容易に高値を示し、偽陽性が多い。

そこで、アルドステロン産生部位の局在診断へ進む前にPAの確定診断を行うことは、医療経済およ

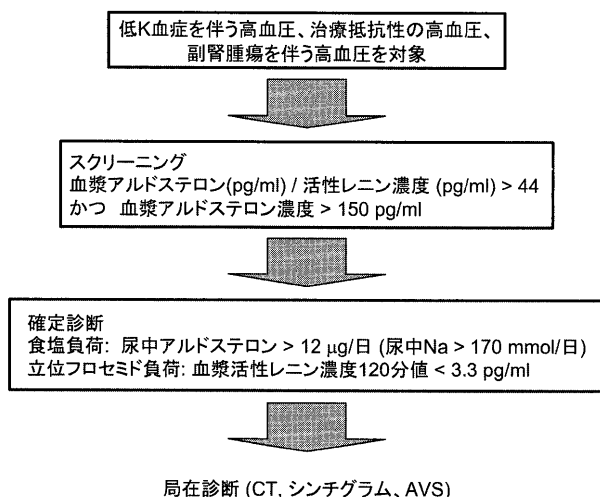


図 原発性アルドステロン症の診断のアルゴリズム⁷⁾
 まず、低K血症、治療抵抗性、または副腎腫瘍を伴う高血圧の患者を対象に、血漿アルドステロン、活性レニン濃度を測定し、アルドステロン/レニン比 > 44 および血漿アルドステロン濃度 > 150pg/mlを示した場合に、経口食塩負荷や立位フロセミド負荷試験により確定診断を行う。ここまで満たした症例に対して、副腎静脈サンプリングなどの局在診断を行う。

び不必要な検査を減らす意味から重要となる。本研究では、副腎腫瘍を伴う高血圧症例を対象に、アルドステロン抑制試験として経口食塩負荷と、レニン刺激試験として立位フロセミド負荷試験を行い、それらの有用性を比較することを目的とした。

対象と方法

PAと診断された59例(アルドステロン産生腺腫47例、特発性アルドステロン症12例)と、非PAと診断された22例(非機能性副腎腫瘍7例、クッシング症候群4例、褐色細胞腫3例、その他8例)を対象とした。

経口食塩負荷試験は、1日あたり食塩10~12gを含む食事を3日間摂取後に、24時間尿中アルドステロン(RIA法:アルドステロン・リアキットII[®], アボットジャパン)、テトラヒドロアルドステロン(THAldo, ガスクロマトグラフ質量分析法)排泄量および尿中クレアチニン, Na, K排泄を測定した。

一方、立位フロセミド負荷試験は、安静臥床時にフロセミド40mgを静注し、120分間立位を保持し、120分後の血漿活性レニン濃度(ARC)(RIA法:レニンIRMA「第一」[®], 株式会社TFB)を測定した。得られた結果から、ROC解析により最適カットオフ値とその感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、尤度比を検討した。

結 果

1. 経口食塩負荷試験の有用性

3日間の食塩負荷後の24時間尿中Naは 175 ± 73 mmol/日であり、平均約10gの食塩摂取が行われたことが示唆された。その条件において、尿中アルドステロン排泄は、ROC解析の結果、 $12.3 \mu\text{g}/\text{日}$ が最適カットオフ値であり、感度80%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率75%、正の尤度比>10で極めて有用な指標であった。

一方、尿中THAldo排泄は、最適カットオフ値が $31.5 \mu\text{g}/\text{gCr}$ であり、感度93%、特異度67%、陽性的中率84%、陰性的中率84%、正の尤度比2.8であり、尿中アルドステロンと比べて感度は増加したが、特異度が低かった。

2. 立位フロセミド負荷試験の有用性

フロセミド40mg静注して、120分後の活性レニン濃度についてROC解析の結果、最適カットオフ値は $3.3 \text{pg}/\text{ml}$ (血漿レニン活性 $0.3 \text{ng}/\text{ml}/\text{hr}$ に相当)であり、感度71%、特異度83%、陽性的中率97%、陰性的中率25%、正の尤度比4.3であった。

考 察

本研究の結果より、ARR高値を示すPAの疑いがある症例に対しては、直ちに局在診断を行う前に、経口食塩負荷または立位フロセミド負荷試験により確定診断を行うことが有用と思われた。特に、食塩負荷時の尿中アルドステロン排泄が $12 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上の時には特異度100%で確定診断が可能という結果であり、本検査の有用性が示唆された。また、尿中Na > $170 \text{mmol}/\text{日}$ (食塩10g/日以上)の条件下の尿中アルドステロン排泄測定がPAの確定診断に有用ということから、外来時における本検査も可能であり、必ず尿中アルドステロンとNa排泄を合わせて測定することにより、容易に実施可能な検査と思われる。

PAとの鑑別上非常に紛らわしい病態に、低レニン性本態性高血圧(LREH)があるが、LREHとPAを完全に鑑別できる内分泌検査はない。すなわち、PAはその定義からも、アルドステロンの自律的産生を有することから、PAの診断は定性的ではなく、定量的であり、何らかの検査によりPAか非PAかを臨床的に診断しており、必ず境界域のgray zoneに属する病態は存在することになる^{1)~7)}。具体的には、食塩負荷および立位フロセミド負荷は、いずれもレニン-アンジオテンシン系を変動させる刺激であることから、アルドステロン産生腺腫の中でもレ

ニン反応性腺腫や、一般にレニン-アンジオテンシン系依存性と言われている特発性アルドステロン症では、本検査により非PAのように反応する症例が存在する。しかし、ARR 高値のみで局在診断へ進むことは、この gray zone を必要以上に増大させ、1例でも多くのPAを発見できたとしても、圧倒的に多くの非PAに対して副腎静脈サンプリングなどの高価な侵襲的な検査を強いることになり容認できることではない。

ARR および血漿アルドステロン濃度によるスクリーニングに続いて、食塩負荷時の尿中アルドステロンや立位フロセミド負荷時の活性レニン濃度 120 分値の測定はPAの確定診断に有用であることが示唆された(図)。

結 論

低K血症、治療抵抗性あるいは副腎腫瘍を伴う高血圧を対象に、まず血漿アルドステロン、レニン濃度を用いて一次スクリーニングを行い、食塩負荷や立位フロセミド負荷によりPAの確定診断を行うことが重要である。そして、副腎静脈サンプリングな

どの局在診断はこの後に行うことが肝要である。

文 献

- 1) **Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G et al:** Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* **16**: 114-119, 2005
- 2) **Young WF Jr:** Minireview: Primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* **144**: 2208-2213, 2003
- 3) **Mulatero P, Stowasser M, Loh K 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) **Williams JS, Williams GH, Raji A et al:** Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalemia. *J Hum Hypertens* **20**: 129-136, 2006
- 5) **Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP et al:** The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* **74**: 641-651, 1983
- 6) **Holland OB, Brown H, Kuhnert LV et al:** Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension* **6**: 717-723, 1984
- 7) **柴田洋孝, 村井彩乃, 横田健一ほか:** 高血圧におけるアルドステロン症の診断. *慶應保健研* **23**: 17-28, 2005