

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

Consensus Statement on the Clinical Practice of  
Primary Aldosteronism in Japan

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

序文	3
検討委員会名簿	3
略語一覧	4
要約	5
診療アルゴリズム	6
序章	
1. 目的	7
2. 方法	7
3. 資金源と利益相反の自己申告	8
4. 免責事項、使用上の留意点、著作権	8
5. 作成経過	9
6. 今後の予定	10
CQ 一覧	11
ステートメントまとめ	12
各論	
1. 疫学	17
2. スクリーニング	18
3. 機能確認検査	20
4. 局在・病型診断	22
5. AVS	26
6. 治療・予後	32
7. Perspectives	37
文献	39
索引	

## 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とその 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。それ故、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、米国内分泌学会から診断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 年に検討委員会により診断ガイドラインが策定されている。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、事実、多くの施設でガイドラインに準拠した診療が普及しつつある。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、研究者あるいは施設毎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、エビデンスに基づいて診断、治療における重要なクリニカルクエッションに対するアンサーについてコンセンサスを形成したものである。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。

## 検討委員会委員名簿

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 内分泌代謝科 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 内分泌代謝内科 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 第三内科 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（慶応義塾大学 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）  
 高柳 涼一（九州大学医学部病態制御内科 教授）  
 宮森 勇（福井医科大学 名誉教授）  
 島本和明（札幌医科大学 学長）  
 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：齊藤能彦（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 泌尿器科学 教授）  
 放射線科領域：桑鶴良平（順天堂大学 放射線科 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副理事長）  
 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、太田綜合病院 病院長）

#### 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
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
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
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cr	Creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome	チトクローム
EH	Essential hypertension	本態性高血圧
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着検定 法
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
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 photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影

## 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 (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、本態性高血圧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  $\beta$  ブロッカー、利尿薬、MR 拮抗薬を Ca 拮抗薬、 $\alpha$  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。スクリーニングでは ARR $>200$  と血中アルドステロン濃度 (PAC) $>120$ pg/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。機能確認検査には少なくとも 1 種類の陽性の確認が推奨されるが、いずれの検査が最適かは未確立である。実施の容易さ、安全性の面から先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先ず thin slice での副腎 single-detector row CT 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副腎静脈サンプリング (AVS) が推奨される。AVS の成功率向上には multi-detector row CT 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、局在判定の指標として ACTH 負荷後 Lateralized ratio $>4$  かつ Contralateral ratio (CR) $<1.0$  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 $<1.0$ 、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どの場合は、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

ステートメントのポイント(関連CQ)

(CQ4-6)

全高血圧患者(C1)  
PA高頻度群(B)

まずは随時条件(C1)  
ARR>200+PAC>120pg/ml(C1)

(CQ7,8)

カプトプリル試験・生食負荷試験・  
立位フロセミド試験・経口食塩負荷試験

少なくとも1種類の陽性を確認(B)

(CQ10)

副腎造影CT(thin slice, MDCT)(C1)

(CQ13-17)

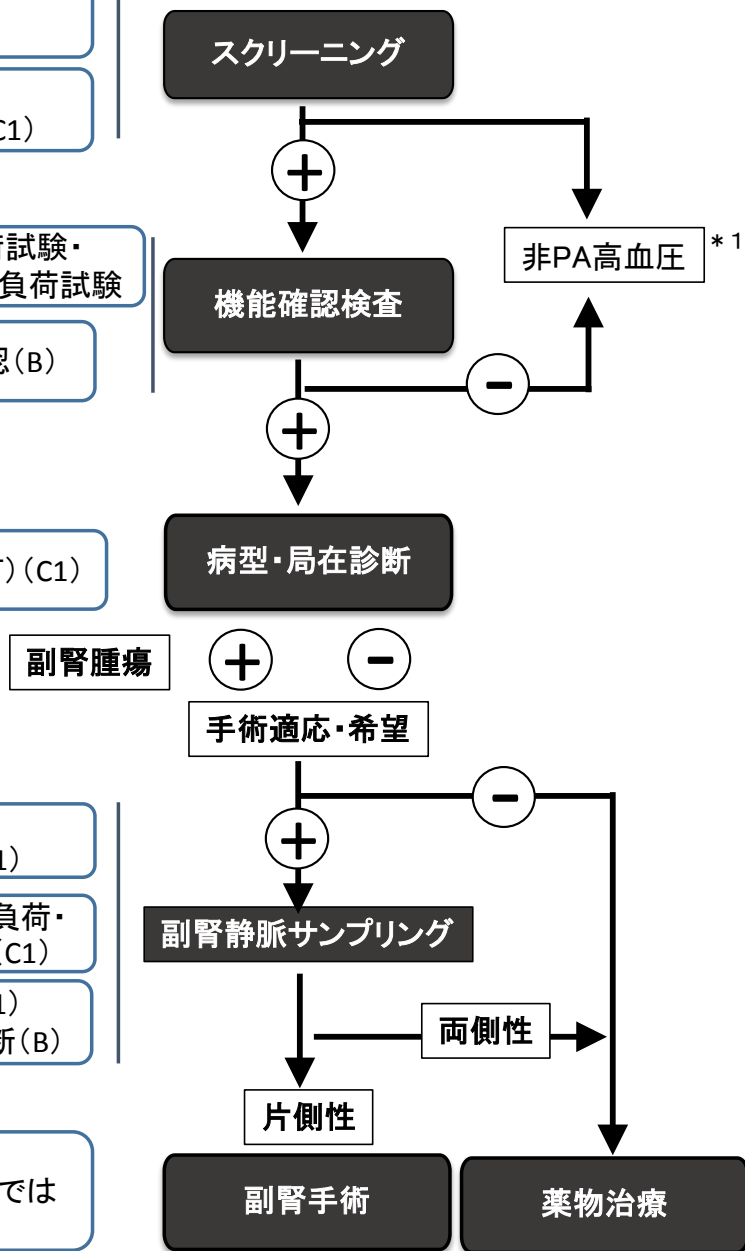
手術希望・可能例(A)  
典型例では省略も検討(C1)

副腎静脈の事前確認・ACTH負荷・  
術中迅速コルチゾール測定(C1)

ACTH負荷後LR>4, CR<1(C1)  
境界例や乖離例では総合判断(B)

(CQ19)

片側例は原則手術(B)  
両側性、手術希望・適応なしでは  
薬物治療(C1)



註: ( )内は推奨グレードを示す(本文参照)

\* 1: 適切な降圧治療と経過観察を行う

## 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ッシ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ことを目的とする。

### 2. 方法

#### 2-1 対象とする読者

高血圧の診療に従事するすべての医師、更に特定健診・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。

#### 2-2 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観性、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、意見を反映すると共に、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. 疫学・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

#### 2-3 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

#### 2-4 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、各クリニカルクエッシ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本邦からの論文の引用を積極的に行った。

#### 2-5 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）。

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
システマティック・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

## 2-6 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臨床上的適用性：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

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

## 2-7 合意形成プロセス

各CQI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、online 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共に、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、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る。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。それ故、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、社団法人 日本内分泌学会および作成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

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・クエッション(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
	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. 今後の予定**

日本内分泌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、更に英文誌への投稿などを予定している。

## クリニカルクエッション一覧

	No	クエッション
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 P A 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
局在・病型診断	CQ9	PA の病型診断に非観血的検査は有用か
	CQ10	PA の局在診断に副腎 CT は推奨されるか
	CQ11	副腎 MRI はどのような場合に推奨されるか
	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
AVS	CQ13	PA の局在診断に 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	PA における AVS 施行時に ACTH 負荷は推奨されるか
	CQ16	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
予後・治療	CQ19	PA の治療法の選択方針は
	CQ20	APA における外科的治療と MR 拮抗薬による薬物治療の予後に差があるか
	CQ21	副腎摘出後の治療効果・予後に影響する因子はなにか
	CQ22	PA の治療において 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

## ステートメントまとめ

### 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

1. PAでは年齢・血圧などが同等のEHと比べて、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）。
2. 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

1. 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事(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

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）

### 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

1. 正常カリウム血症のPAは本態性高血圧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（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）。
2. 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ァイルに影響（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（エビデンスIV、推奨グレードC1）される。血圧管理が困難な場合は、適宜、ARB、ACE阻害薬、更に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. 二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。

- 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)。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

- 2 種類の機能確認検査の陽性確認は 1 種類のみで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。
- 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

- 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、安全性の面から先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. 局在・病型診断

#### CQ9 PA の病型診断に非観血的検査は有用か

##### ステートメント

- 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 (エビデンス IV、推奨グレード C1) となるが、AVS の代替となるエビデンスは未確立である。

#### CQ10 PA の局在診断に副腎 CT は推奨されるか

##### ステートメント

- 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、先ず thin slice での single-detector row CT (SDCT) の撮影が推奨される (エビデンス VI、推奨グレード C1)
- 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 multi-detector row CT (MDCT) が推奨される (エビデンス IV、推奨グレード C1)。
- 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。
- 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 はどのような場合に推奨されるか

##### 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)。

## **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、CT とデキサメタゾン抑制下副腎シンチグラフィ SPECT を併用、あるいは SPECT/CT にて評価する（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（I-131 Norcholesterol 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. AVS**

## **CQ13 PA の局在診断に 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や、AVS 実施不可能な場合、AVS 不成功の場合、十分な説明の上で AVS を省略することも考慮される（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. Multi-detector row CT (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. AVS における迅速コルチゾール測定は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 PA における AVS 施行時に ACTH 負荷は推奨されるか**

### **ステートメント**

1. AVS において ACTH 負荷を行うと 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)が増加し、AVS の成功率は向上する（エビデンス IV、推奨グレード C1）。
2. AVS において ACTH 負荷を行った方が ACTH 負荷を行わない場合より、片側病変の正診率が上昇、不変、低下するといういずれの報告もあり（エビデンス V）、ACTH 負荷によって局在診断能が向上するかどうかはエビデンスが確立されていない。本邦では、一般的には ACTH 負荷が行われることが多い（推奨グレード C1）。
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要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）

## **CQ16 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、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（Selectivity Index; SI）あるいは副腎静脈の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 (VI, 推奨グレード C1)。
2. ACTH 負荷後 LR が 2-4 の境界域である場合、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<1.0 (IV)、副腎静脈血中アルドステロン濃度 (VI) および臨床所見 (低カリウム血症、副腎 CT 所見、年齢など) (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ステートメント**

1. コルチゾール同時産生 APA での局在診断にも AVS は有用であるが、LR ではなく副腎静脈血中 PAC の左右比で判定するのが望ましい (エビデンス VI, 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 PA の治療法の選択方針はステートメント**

1. 微小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、アルドステロン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共に、アルドステロン拮抗薬により稀に 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 における外科的治療と MR 拮抗薬による薬物治療の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なにかステートメント**

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 (女性) が重要であるが、その他、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 GFR が、心血管イベントには年齢、高血圧の罹病期間、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 PA の治療において MR 拮抗薬間に治療効果の差があるかステートメント**

1. スピロラク톤はエプレレノン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. エプレレノンはミネラルコルチコイド受容体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. 一側性 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、個別の患者毎で治療法を選択する（エビデンス IV、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 PA でも低カリウム血症を伴う一側性 APA 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. 疫学

#### Q1 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

1. PA では年齢・血圧などが同等のEHと比べて、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）。
2. 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と比べて、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]。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でクレアチニウムクリアランス(Ccr)、尿中微量アルブミン/Gr(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K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共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）。更に、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。

#### Q2 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

1. 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事(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マイクロ腺腫（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、マイ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の報告[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 Study[16] 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事[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[1]もある。これらの報告による結果の差は、前者[8, 9]が1990年台からの登録患者であるのに対し、後者[1]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。

## **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**

1. 正常カリウム血症のPAは本態性高血圧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(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)。
2. 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本態性高血圧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。それ故、全高血圧患者におけるスクリーニングが望ましいが、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。PA高頻度の高血圧群として、低カリウム血症合併(利尿薬誘発例も含めて)、若年者の高血圧、I I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歳以下での脳血管障害発症例 [25] などがある（表作成）。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。

## Q05 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ァイルに影響（エビデンス IV）することから、可能な限り  $\beta$  ブロッカー、利尿薬、MR 拮抗薬を中止し、Ca 拮抗薬、 $\alpha$  ブロッカーなどに変更して実施することが推奨（エビデンス IV、推奨グレード C1）される。血圧管理が困難な場合は、適宜、ARB、ACE 阻害薬、更に 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、まずは随時条件で測定し、適宜、より厳密な条件（早朝、空腹、安静臥床後）で再検査する。

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  $\beta$  ブロッカーとミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の影響が大きい。 $\beta$  ブロッカーはレニン活性（レニン濃度）の低下により ARR を上昇させ偽陰性を増やす[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、更に 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。 $\alpha$  遮断薬は ARR に影響し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、 $\alpha$  遮断薬の単独あるいは併用への変更、さらに、ACE 阻害薬・ARB、MR 拮抗薬も適宜併用可能である。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なくないとの報告[37]もある。更に、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出来ると報告[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、再検査の実施することが推奨される。

## **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. 二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)。

### **エビデンス**

PA のスクリーニングには PAC/PRA (あるいは PRC) 比 (ARR) 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+PRC 低値、ARR 高値+PRC 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。本邦では、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 JSH2014 [40]、日本内分泌学会ガイドライン[41]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、2) PRA の下限値の施設間差 (0.1-0.6ng/ml/h) が、有病率の施設間差の原因になる事が指摘されている[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事 [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  $\geq$ 150pg/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 0.1ng/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 >150pg/ml が最も多いが、JSH2014[40]では PAC がより低い PA が経験されることから、PAC>120pg/ml が推奨されている。一方、PAC<120pg/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。また、近年、PRA の代わり、直接測定による活性型レニン濃度 (active renin concentration, 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。

### 3. 機能確認検査

#### Q7 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 JSH2014[40]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。1種類の検査が陰性でもPAは確実に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。

#### Q8 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、安全性の面から先ずカプト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3)。カプトプリル試験の感度 66~100%、特異度 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。長期に ARB や ACE 阻害薬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 83~88%、特異度 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本邦においてレニン抑制度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。更に、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。経口食塩水負荷試験は 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 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、更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)と経口食塩水負荷試験(尿中  $\text{Na} \geq 300\text{mmol}/\text{日}$ 、3 日後)の PAC のカットオフ値 $\geq 85\text{pg}/\text{ml}$ 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、先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。

表3 主な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
カプトプリル試験	感度 66~100% 特異度 68~90%	負荷後(60分または90分) $\text{ARR} > 200$ (または $\text{PAC}/\text{ARC} > 40$ 、 $\text{PAC} > 120$ )	副作用: 稀に血管浮腫
生理食塩水負荷試験	感度 83~83% 特異度 75~100%	負荷 4 時間後 $\text{PAC} > 60$	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) $\text{PRA} < 2.0$ (または負荷後 $\text{ARC} < 8.0$ )	副作用: 低カリウム血症、低血圧
経口食塩水負荷試験	感度 96%	尿中アルドステロン $> 8 \mu$	副作用: 血圧上昇、低カリウム血症

	特異度 93%	g/日 (尿中 Na>170mEq/日)	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：活性レニン濃度 (pg/ml)

#### 4. 局在・病型診断

##### Q09 PAの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（エビデンスIV、推奨グレードC1）となるが、AVSの代替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、デキサメタゾン抑制下でのアドステロール（NP-59）シンチグラフィが行われてきたが、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、特異度が優れていると報告[60]されているが、機能の定量的評価は容易ではない。<sup>11</sup>C 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。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PAC37.9ng/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PAC311pg/mlの一側性PA診断の特異度100%、感度50%、2時間後PAC282pg/mlの一側性PA診断の特異度100%、感度56%と報告[63]されている。更に、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点以上の場合の一側性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。更に早朝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%と報告は[65]がある。最近、末梢血中のハイブリッドステロイド18-oxocortisol[66]（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、いずれも保険適応はなく、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、一側性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、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。

##### Q10 PAの局在診断に副腎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、先ずthin sliceでのsingle-detector row CT(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 multi-detector row CT (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。
4. CKD ステージ G3b 以上の例で造影 CT を実施する場合は、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、病変が一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、先ず副腎 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 では検出できない微小腺腫による 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 所見に拘わらず副腎静脈サンプリングの実施が推奨される。

APA の腫瘍サイズは平均  $12.2 \pm 0.08$ mm (SEM) で、1.5cm 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 10 HU 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可能であると共に、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]。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。更に、造影 MDCT では右副腎静脈の走行の確認が可能[73]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 (APAC; Aldosterone Producing Adrenocortical Carcinoma) の頻度は極めて低い、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拘わらず、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 K 血症、大きな副腎腫瘍では副腎癌を疑う必要がある[74]。副腎がんは腫瘍の大きさに加えて不均一な造影効果の特徴である。さらに、嚢胞および骨髄脂肪腫を除くと、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 (<0 HU) の 0.912 と比較して大であった[75] (エビデンス IV) (表 4)。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/分/1.73m<sup>2</sup>) 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 4 造影 CT における RPW と APW の計算式

$$\text{RPW (Relative Percentage Washout)} = 100 \times (\text{EA} - \text{DA}) / \text{EA} \text{ and}$$
$$\text{APW (Absolute Percentage Washout)} = 100 \times ([\text{EA} - \text{DA}] / [\text{EA} - \text{PA}])$$

EA: attenuation on contrast-enhanced Scans (HU)  
DA: attenuation on delayed contrast-enhanced scans (HU)  
PA: precontrast attenuation, and all attenuation (HU)

#### CG11 副腎 MRI はどのような場合に推奨されるか

##### 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)。

##### エビデンス

画像検査法として超音波、CT、MRI、シンチグラフィが用いられる。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・陰性的中率に差は無かったが、CT の陽性適中率は MRI よりも高い[80]。副腎腫瘍 (0.8~3.3cm、平均 1.5cm) の検出において、単純 CT で 10HU 以上の腫瘍は chemical shift MRI が感度・特異度ともに 100%で、MRI の方が優れていたが[81]、APA の 77.3%が ≤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、先ず、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]。しかし、1cm 未満の APA では CT での検出率が 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 とされる事[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。但し、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 V1、推奨グレード C2)。

## Q012 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、補完的にデキサメタゾン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 (I-131 Norcholesterol 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産生による核種の取り込みの影響を除外するため、デキサメタゾン抑制下で実施する [59] (推奨グレード C1)。近年、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により、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 I-131NP-59 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 が優れていることが示されている [60]。更に、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する [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いため、小さな APA 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事 [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、などの欠点が指摘されている。更に、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、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。

## 5. AVS

### Q013 PA の局在診断に 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や AVS 実施不可能な場合、十分な説明の上で AVS を省略することも考慮される (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 で一側性と判定されることなど、多くの報告で AVS は CT/MRI より局在診断に有用と報告 [68, 87-92] 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)。それ故、PA の手術を考慮する場合には、現時点では AVS は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 才未満で CT にて片側副腎に 1cm 以上の腫瘍を認める場合に CT で検出された腫瘍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 K<3.4、フロセミド立位試験前後の PAC の比<1.45 の場合に AVS を省略できるとする報告 [94]がある (エビデンス V)。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との前提に立脚しており、個々の症例で慎重に手術適応を考慮する必要がある。また、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、専門施設では希であり、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]。更に、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、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、患者への十分な情報提供が必要である。

#### QQ14 AVS の成功率を向上させる方法は何か

##### ステートメント

1. Multi-detector row CT (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. AVS における迅速コルチゾール測定は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 失敗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。造影 MDCT により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]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。

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。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、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]。本邦でも免疫クロマトグラフィー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]。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 PAにおけるAVS施行時にACTH負荷は推奨されるか

### ステートメント

1. AVSにおいてACTH負荷を行うと 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)が増加し、AVSの成功率は向上する(エビデンスⅣ、推奨グレードC1)。
2. AVSにおいてACTH負荷を行った方がACTH負荷を行わない場合より、片側病変の正診率が上昇、不変、低下するといういずれの報告もあり(エビデンスⅤ)、ACTH負荷によって局在診断能が向上するかどうかはエビデンスが確立されていない。本邦では、一般的にはACTH負荷が行われることが多い(推奨グレードC1)。
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要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(文献)[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3.0[109]、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、多くは負荷方法に拘わらず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]。

AVSの成功率とACTH負荷量との関連については、250 $\mu$ g静注、100 $\mu$ g静注および50 $\mu$ g/h点滴静注、250 $\mu$ g静注の3種類を比較した検討[111]、および0.1 $\mu$ g静注と250 $\mu$ g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Ⅴ)。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Lateralized ratio (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]、不変[110, 111]、増加[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負荷後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十分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  $250\mu\text{g}$  が一般的であり、中等量 ( $100\mu\text{g}$ )、低用量 ( $0.1\mu\text{g}$ 、 $250\text{pg}$ ) を投与した報告がある[111]。点滴での滴下速度は  $50\mu\text{g/h}$  [90, 118]、 $60\mu\text{g/h}$  [117]の報告があり、低用量として  $0.5\mu\text{g/min}$  ( $30\mu\text{g/h}$ ) [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。 $250\mu\text{g}$  静注または  $100\mu\text{g}$  静注に続く  $50\mu\text{g/h}$  点滴静注、 $250\mu\text{g}$  静注の3種類を比較した報告[111]、および  $0.1\mu\text{g}$  静注と  $250\mu\text{g}$  静注の2種類を比較した報告[112]があるが、いずれも投与量が多い方の AVS 成功率が高かった。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。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  $250\mu\text{g}$  が推奨され、点滴の場合  $250\mu\text{g}$  を3時間から5時間 ( $50\mu\text{g/h}\sim 83.3\mu\text{g/h}$ ) の滴下速度で点滴する（エビデンス VI）。

## QQ16 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、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（Selectivity Index; SI）あるいは副腎静脈の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（Selectivity Index; SI）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  $1.1\sim 3.0$  に、ACTH 負荷後では  $2.0\sim 5.0$  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  $3.0$  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。本邦より副腎静脈のコルチゾールの濃度の絶対値によって判定する報告があり、

カットオフ値は ACTH 負荷前  $40 \mu\text{g/dl}$ 、ACTH 負荷後  $200 \mu\text{g/dl}$  とされているが、カットオフ値の根拠は示されていない[11]。

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。

## Q17 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 (IV)、次いで CR (IV) が最も一般的で、 $\text{LR} > 4$  かつ  $\text{CR} < 1$  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（VI, 推奨グレード C1）。
2. ACTH 負荷後 LR が 2-4 の境界域である場合、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、 $\text{CR} < 1.0$  (IV)、副腎静脈血中アルドステロン濃度 (VI) および臨床所見（低カリウム血症、副腎 CT 所見、年齢など）(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（一側性か両側性か）には、Lateralized ratio (LR) ( $[\text{A/C}]_{\text{高値側}} / [\text{A/C}]_{\text{低値側}}$ )、Contralateral ratio (CR) ( $[\text{A/C}]_{\text{低値側}} / [\text{A/C}]_{\text{下大静脈末梢側}}$ )、Ipsilateral ratio (IR) ( $[\text{A/C}]_{\text{高値側}} / [\text{A/C}]_{\text{下大静脈末梢側}}$ )、副腎静脈血中アルドステロン濃度 (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 5）。

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  $\text{LR} > 4$  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 低下の有無に拘らず、 $\text{LR} > 4$  が術後アウトカムの指標になると結論している[121]。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  $\text{LR} > 4$  が最も優れていたとの報告[122] がある。また、ACTH 負荷後  $\text{LR} > 4$  の感度 95.2%、特異度 100%、 $\text{CR} < 1.0$  の感度 93.4%、特異度 67.9%との報告[90] もある。即ち、ACTH 負荷後  $\text{LR} > 4$  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  $\text{LR} > 4$  が最も多く使用されている。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  $\text{LR} 2.6$  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、 $\text{LR} \geq 2$  が最適であるとの報告[68] や、 $\text{LR} > 2$  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  $\text{CR} < 1.0$  の有用性が報告[124, 125] されている。更に、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[126]されている。

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、ACTH 負荷後の LR>2.6 または CR<1 に加えて、ACTH 負荷後の副腎静脈血中 PAC >14000pg/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 13400pg/ml の感度、特異度が 100%とも報告[89]されている。しかしながら、機能確認検査(カプ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血中 PAC が高値を示す事も報告[127]されており、PAC 絶対値の評価基準は今後、更に検討を要する。

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<1.0 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(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<1.0 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 2-4 の境界域('grey zone') の場合は、AVS の所見(CR<1.0、副腎静脈血中アルドステロン濃度)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)。更に、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。

表 5 PA の局在診断における AVS の診断基準に関する報告

	著者・雑誌名・年	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, 2014 [121]	234	LR>4	-	-	後ろ向き 多施設共同	+/-	SIT or CAP or FU	LR>4 ならば、CR<1 の有無は術後血圧に影響しない
2	Young WF, et al, 2004 [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., 2012 [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, 2001 [68]	104	LR>=2	79.7	-	前向き	-	回帰式	PAC 値、A/C、LR、CR、IR のうち、LR のみが APA と IHA で差あり
5	Sato F et al, 2007 [89]	87	LR>2.6	98	100	後ろ向き	+	記載無し	PAC>1340 ng/dl は、感度 92%、特異度 100%

6	Wolley MJ, et al., 2015 [124]	80	LR $\geq$ 2	-	-	後ろ向き	-	FDC	CR 低値は術後予後と関連
7	Episner EA et al., 2003 [128]	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., 2012 [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., 2015 [126]	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 : カプトプリル試験 ; 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

### 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 ステートメント

1. コルチゾール同時産生 APA での局在診断にも AVS は有用であるが、LR ではなく副腎静脈血中 PAC の左右比で判定するのが望ましい (エビデンス VI, 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、副腎静脈血中 PAC の左右比 (AR) で判定することが推奨される。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] 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。

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 (> 2 cm)、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 Statement [96] 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 デキサメサゾン抑制試験 (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る、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事 [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]。

## 6. 治療・予後

### CQ19 PA の治療法の選択方針は



## ステートメント

1. 微小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、アルドステロン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共に、アルドステロン拮抗薬により稀に 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、病側の副腎全摘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 で陰性あるいは微小腺腫（概ね径 7 mm 以下）による場合でも同様である [11, 13, 133]。手術は腹腔鏡下副腎摘除術が標準術式である [134]。術前は MR 拮抗薬及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アルドステロン拮抗薬などによる薬物治療を行う。アルドステロン拮抗薬は他の降圧薬に比べて、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、生活習慣の是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。更に、稀ではあるがスピロラクトンの長期投与により、IHA [142-144] や APA [145] 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。

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も相談し、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。妊娠時の原発性アルドステロン症の臨床経過は不明な点が多く、男児へのアルドステロン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、術前の手術適応を検討しておくことが望ましい。

## CQ20 APA における外科的治療と MR 拮抗薬による薬物治療の予後に差があるか

### 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 では治療下の原発性アルドステロン症では本態性高血圧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関連し、わが国の全国規模の後ろ向き研究でもアルドステロン産生腺腫（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、これらの研究ではアルドステロン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]。最終的にスピロラク톤を平均 121 mg/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おこなった 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アルドステロン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]。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。それ故、APA では副腎摘出術が第一選択（推奨グレード C 1）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 C 1）。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なにか**

### **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（女性）が重要であるが、その他、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 GFR が、心血管イベントには年齢、高血圧の罹病期間、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もあり[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ている。

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、3) BMI 25 以下、4) 女性、の 4 因子による Aldosterone 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。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 [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濾過を生じ、尿中アルブミン排泄が増加する [155]。PA の治療後（副腎手術またはスピロラクトン投与）数か月以内の GFR とアルブミン尿の減少は 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している [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濾過が生じ [156]、治療後、急速かつ可逆的に GFR とアルブミン尿の減少を認める。それ故、術前 GFR が高値の例では糸球体過剰濾過の解除によりアルブミン尿が減少し腎保護的であるが、PA の罹病期間が長く腎の器質的障害により GFR が低下している例では、術後のアルブミン尿減少効果が少なく、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を規定する因子としては、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]、治療後の総死亡に寄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。

## **CQ22 PA の治療において MR 拮抗薬間に治療効果の差があるか**

### **ステートメント**

1. スピロラクトンはエプレレノン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. エプレレノンはミネラルコルチコイド受容体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。

### **エビデンス**

PA におけるスピロラクトン（SPL）とエプレレノン（EPL）の降圧作用は RCT で比較されている。IHA（34 例）において SPL（25–400mg/日）と EPL（25–50mg/日）の降圧作用はほぼ同等であった[158, 159]。PA54 例における適切な容量（SPL（12.5–100）、EPL（25–100））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 141 例での検討では、SPL（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。SPL は高血圧や心不全での臓器保護作用[158, 162]、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 SPL 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ことから、SPL の忍容性の悪い例では臨床的に有用である[161]。

## **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. 一側性 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、個別の患者毎で治療法を選択する（エビデンス IV、推奨グレード C1）。

## エビデンス

一側性 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、血压管理の状況に係らず、原則として手術が推奨される。一側性 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、他の通常降圧薬と比べて降圧効果に優れ、他の降圧薬が減量できる可能性が報告 [140, 164] されている。また、正常血压アルドステロン症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スピロラク톤の有用性が高いと報告 [166] されている。更に、PA の治療後の腎機能の推移を本態性高血圧と比較した検討では、副腎摘出術または MR 拮抗薬（スピロラク톤 50-300mg/日）による治療後 6 ヶ月以内での尿中アルブミン量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アルドステロン拮抗薬の追加または変更が推奨される [167]。しかし、通常降圧薬で血压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。

## **CQ24 正常血压 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. 正常血压 PA でも低カリウム血症を伴う一側性 APA 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. 血压、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

外来での血压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。正常血压 PA (n=10) と高血圧を呈する PA (n=168) を比較した検討では、正常血压 PA の 1) 全例が女性で、2) BMI 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共に、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 K 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。それ故、正常血压 PA であっても、血压以外が典型的な一側性 APA 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。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必要がある。一方、正常血压 PA の多くが正カリウム血症であるとの報告 [169] がある。家族性アルドステロン症家系では、正常血压の同胞であっても心肥大や心機能拡張期障害などを認めると報告 [165] されていることから、血压、血清カリウムが正常な PA でも慎重な経過観察が必要である。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。

## 7. Perspective

### 1. 原発性アルドステロン症の病因遺伝子

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。アルドステロン産生副腎腺腫 (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, Na-K ATPase 遺伝子である *ATP1A1*, *ATP2B2* [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, 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 (18oxoF) による原発性アルドステロン症の病型診断

従来より, RIA や ERISA で測定した 24 時間蓄尿中 18-hydroxy-cortisol (18OHF)、18-hydroxy-corticosterone (18OHB)、18oxoF などが APA と IHA の鑑別に有用であることが報告されてきた。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。蓄尿中 18OHF [175]、LC/MS/MS による末梢血 18oxoF と 18OHF [66, 176] が APA の病型診断に有用であることが報告されている。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 $\beta$ -水酸化酵素及びアルドステロン合成酵素に特異的な阻害剤であり, <sup>11</sup>C-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デキサメタゾン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, <sup>11</sup>C 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、腫瘍を含めた片側及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、更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

アルドステロン産生腺腫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、更に手術の精度、術後予後観点からの検証が必要である。

#### 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/B2 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になった[184]。正常副腎球状層や片側性の原発性アルドステロン症 (PA) 例での腺腫に一致した 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/B2 のモノクロナール抗体が開発[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有しているかどうかは明らかではなく、抗体の普及性と共に、今後の課題といえる。

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る。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 PA Consensus statement 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。更に、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 との整合性に十分に配慮すると共に、関連学会の意見も可能な限り反映させた。本 Consensus statement 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の向上に資するエビデンスの構築が必須である。

#### 謝辞

本Consensus statementの作成に当たり、関連領域のアドバイザーとして齊藤能彦（奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科）、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 泌尿器科）、桑鶴良平（順天堂大学 放射線科）の各先生に査読頂くと共に、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、太田総合病院 病院長）のお二人に客観的評価をお願いした。更に、顧問として猿田 享男（慶応義塾大学名誉教授、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）、宮森 勇（福井医科大学 名誉教授）、島本和明（札幌医科大学 学長）、William F. Young Jr. (Mayo Clinic, USA)の各先生に助言を頂いた。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。

#### 参考文献

1. Savard, S., et al., Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*, 2013. **62**(2): p. 331-6.
2. Tanabe, A., et al., Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res*, 1997. **20**(2): p. 85-90.
3. Milliez, P., et al., Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(8): p. 1243-8.
4. Catena, C., et al., Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2**(4): p. 722-31.
5. Iwakura, Y., et al., 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*, 2014. **99**(5): p. 1593-8.
6. Fallo, F., et al., Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(2): p. 454-9.
7. Sim, J. J., et al., Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population. *J Hypertens*, 2011. **29**(8): p. 1553-9.
8. Born-Frontsberg, E., et al., Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(4): p. 1125-30.
9. Mulatero, P., et al., Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(12): p. 4826-33.
10. Giacchetti, G., et al., Small tumor size as favorable prognostic factor after adrenalectomy

- in Conn's adenoma. *Eur J Endocrinol*, 2009. **160**(4): p. 639–46.
11. Omura, M., et al., Clinical characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res*, 2006. **29**(11): p. 883–9.
  12. Nanba, K., et al., Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(4): p. 1567–74.
  13. Karashima, S., et al., Clinical characteristics of primary hyperaldosteronism due to adrenal microadenoma. *Steroids*, 2011. **76**(12): p. 1363–6.
  14. Born-Frontsberg, E., et al., Tumor size of Conn's adenoma and comorbidities. *Horm Metab Res*, 2009. **41**(10): p. 785–8.
  15. Mulatero, P., et al., Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(3): p. 1045–50.
  16. Rossi, G.P., et al., A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(11): p. 2293–300.
  17. Omura, M., et al., Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*, 2004. **27**(3): p. 193–202.
  18. Lin, Y.H., et al., The association of serum potassium level with left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest*, 2011. **41**(7): p. 743–50.
  19. Kurisu, S., et al., Effects of serum potassium level on left ventricular diastolic function in patients with primary aldosteronism. *Int J Cardiol*, 2012. **160**(1): p. 68–70.
  20. Catena, C., et al., Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(1): p. 80–5.
  21. Hannemann, A., et al., Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol*, 2012. **167**(1): p. 7–15.
  22. Douma, S., et al., Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*, 2008. **371**(9628): p. 1921–6.
  23. Calhoun, D.A., et al., Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 2002. **40**(6): p. 892–6.
  24. Vierhapper, H., Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007. **115**(8): p. 518–21.
  25. Funder, J.W., et al., Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(9): p. 3266–81.
  26. Li, N., et al., Prevalence of primary aldosteronism in hypertensive subjects with hyperglycemia. *Clin Exp Hypertens*, 2013. **35**(3): p. 175–82.
  27. Whaley-Connell, A., M.S. Johnson, and J.R. Sowers, Aldosterone: role in the cardiometabolic



- syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010. **52**(5): p. 401–9.
28. Di Murro, A., et al., Renin–angiotensin–aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010. **11**(3): p. 165–72.
  29. Tiu, S.C., et al., 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*, 2005. **90**(1): p. 72–8.
  30. Mulatero, P., et al., Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2002. **40**(6): p. 897–902.
  31. Seifarth, C., et al., Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. **57**(4): p. 457–65.
  32. Murase, K., et al., Prevalence and clinical characteristics of primary aldosteronism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocr J*, 2013. **60**(8): p. 967–76.
  33. Haase, M., et al., Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(12): p. 4397–402.
  34. 石丸 忠彦., 治療抵抗性高血圧のため ARB、利尿薬とアルドステロンブ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. *血圧*, 2016. **23**(1): p. 61–63.
  35. Niizuma, S., et al., The cutoff value of aldosterone–to–renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism in patients taking antihypertensive medicine. *Clin Exp Hypertens*, 2008. **30**(7): p. 640–7.
  36. Rossi, G.P., et al., Within–patient reproducibility of the aldosterone: renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2010. **55**(1): p. 83–9.
  37. Tanabe, A., et al., Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(6): p. 2489–94.
  38. Schwartz, G.L. and S.T. Turner, Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*, 2005. **51**(2): p. 386–94.
  39. Hiramatsu, K., et al., A screening test to identify aldosterone–producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 1981. **141**(12): p. 1589–93.
  40. Shimamoto, K., et al., The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*, 2014. **37**(4): p. 253–390.
  41. Nishikawa, T., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J*, 2011. **58**(9): p. 711–21.
  42. Kaplan, N.M., Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *J Hypertens*, 2012. **30**(10): p. 1899–902.

43. Ducher, M., et al., Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012. **105**(12): p. 623-30.
44. Young, W.F., Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **66**(5): p. 607-18.
45. Unger, N., et al., Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur J Endocrinol*, 2004. **150**(4): p. 517-23.
46. American Association of Endocrine Surgeons. Available from: <https://www.endocrinesurgery.org/>.
47. Zeiger, M.A., et al., The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*, 2009. **15 Suppl 1**: p. 1-20.
48. Cicala, M.V. and F. Mantero, Primary aldosteronism: what consensus for the diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010. **24**(6): p. 915-21.
49. Nanba, K., et al., Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(5): p. 1688-94.
50. Giacchetti, G., et al., Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*, 2006. **24**(4): p. 737-45.
51. Mysliwiec, J., et al., Diagnostics of primary aldosteronism: is obligatory use of confirmatory tests justified? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012. **13**(3): p. 367-71.
52. Hirohara, D., et al., 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*, 2001. **86**(9): p. 4292-8.
53. Bravo, E.L., et al., The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med*, 1983. **74**(4): p. 641-51.
54. Willenberg, H.S., et al., Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test for the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm Metab Res*, 2012. **44**(7): p. 527-32.
55. 大村昌夫、西川哲男, 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*, 2006. **54**(11): p. 1157-63.
56. Sonoyama, T., et al., Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(9): p. 2771-8.
57. Agharazii, M., et al., Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension*, 2001. **37**(6): p. 1440-3.
58. Rossi, G.P., et al., Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 2007. **50**(2): p. 424-31.
59. Nomura, K., et al., Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity.

- J Clin Endocrinol Metab, 1990. **71**(4): p. 825–30.
60. Yen, R.F., et al., <sup>131</sup>I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. J Nucl Med, 2009. **50**(10): p. 1631–7.
61. Burton, T.J., et al., 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, 2012. **97**(1): p. 100–9.
62. Jiang, Y., et al., Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(5): p. 1837–44.
63. Nanba, K., et al., Shortened saline infusion test for subtype prediction in primary aldosteronism. Endocrine, 2015. **50**(3): p. 802–6.
64. Nanba, K., et al., A subtype prediction score for primary aldosteronism. J Hum Hypertens, 2014. **28**(12): p. 716–20.
65. Kobayashi, H., et al., Subtype Prediction in Primary Aldosteronism: Measurement of Circadian Variation of Adrenocortical Hormones and 24-h Urinary Aldosterone. Clin Endocrinol (Oxf), 2015.
66. Satoh, F., et al., Measurement of peripheral plasma 18-oxocortisol can discriminate unilateral adenoma from bilateral diseases in patients with primary aldosteronism. Hypertension, 2015. **65**(5): p. 1096–102.
67. Williams, T.A., et al., Genotype-Specific Steroid Profiles Associated With Aldosterone-Producing Adenomas. Hypertension, 2016. **67**(1): p. 139–45.
68. Rossi, G.P., et al., 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, 2001. **86**(3): p. 1083–90.
69. Lee, M.J., et al., Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. Radiology, 1991. **179**(2): p. 415–8.
70. Korobkin, M., et al., Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. AJR Am J Roentgenol, 1996. **166**(3): p. 531–6.
71. Minordi, L.M., et al., CT enteroclysis: multidetector technique (MDCT) versus single-detector technique (SDCT) in patients with suspected small-bowel Crohn's disease. Radiol Med, 2007. **112**(8): p. 1188–200.
72. Goshima, S., et al., Image quality and radiation exposure in CT of the pancreas: 320-MDCT with and without adaptive iterative dose reduction versus 64-MDCT. Clin Radiol, 2013. **68**(11): p. e593–600.
73. Matsuura, T., et al., Radiologic anatomy of the right adrenal vein: preliminary experience with MDCT. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(2): p. 402–8.
74. Agha, A., et al., Predictors of malignancy in primary aldosteronism. Langenbecks Arch Surg, 2014. **399**(1): p. 93–8.
75. Blake, M.A., et al., Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row

- CT protocol with 10-minute delay. *Radiology*, 2006. **238**(2): p. 578–85.
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, in *臨床栄養*. 2014. p. 252–253.
77. Katayama, H., et al., Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, 1990. **175**(3): p. 621–8.
78. Lasser, E. C., et al., Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med*, 1987. **317**(14): p. 845–9.
79. Hanson, J. A., et al., Magnetic resonance imaging of adrenocortical adenomas in childhood: correlation with computed tomography and ultrasound. *Pediatr Radiol*, 1996. **26**(11): p. 794–9.
80. Lingam, R. K., et al., Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome). *Eur Radiol*, 2004. **14**(10): p. 1787–92.
81. Israel, G. M., et al., Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. **183**(1): p. 215–9.
82. Halefoglu, A. M., et al., Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: a prospective study. *Eur J Radiol*, 2010. **73**(3): p. 643–51.
83. Boland, G. W., et al., Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*, 2008. **249**(3): p. 756–75.
84. G, R., *Diagnostic investigations in primary aldosteronism*. 2001, UK: Maidenhead: McGraw-Hill International (UK) Ltd.
85. 放射線医学総合研究所ホームページ.
86. Mansoor, G. A., et al., Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens*, 2002. **15**(5): p. 459–64.
87. Harvey, A., et al., 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*, 2012. **152**(4): p. 643–9; discussion 649–51.
88. Mulatero, P., et al., Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(4): p. 1366–71.
89. Satoh, F., et al., Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. *Hypertens Res*, 2007. **30**(11): p. 1083–95.
90. Young, W. F., et al., Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 2004. **136**(6): p. 1227–35.
91. Kempers, M. J., et al., Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(5): p. 329–37.
92. Lim, V., et al., Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(8): p. 2712–9.
93. Volpe, C., et al., The role of adrenal scintigraphy in the preoperative management of primary

- aldosteronism. *Scand J Surg*, 2008. **97**(3): p. 248–53.
94. Minami, I., et al., Diagnostic accuracy of adrenal venous sampling in comparison with other parameters in primary aldosteronism. *Endocr J*, 2008. **55**(5): p. 839–46.
95. Monticone, S., et al., Clinical Management and Outcomes of Adrenal Hemorrhage Following Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism. *Hypertension*, 2016. **67**(1): p. 146–52.
96. Rossi, G.P., et al., An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*, 2014. **63**(1): p. 151–60.
97. Ota, H., et al., Dynamic multidetector CT and non-contrast-enhanced MR for right adrenal vein imaging: comparison with catheter venography in adrenal venous sampling. *Eur Radiol*, 2016. **26**(3): p. 622–30.
98. Vonend, O., et al., Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*, 2011. **57**(5): p. 990–5.
99. Auchus, R.J., et al., Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Ann Surg*, 2009. **249**(2): p. 318–21.
100. Woods, J.J., et al., Rapid intraoperative cortisol assay: design and utility for localizing adrenal tumors by venous sampling. *Clin Biochem*, 2000. **33**(6): p. 501–3.
101. Mengozzi, G., et al., Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem*, 2007. **53**(11): p. 1968–71.
102. Reardon, M.A., et al., Intraprocedural cortisol levels in the evaluation of proper catheter placement in adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol*, 2011. **22**(11): p. 1575–80.
103. Rossi, E., et al., Intraprocedural cortisol measurement increases adrenal vein sampling success rate in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 2011. **24**(12): p. 1280–5.
104. Betz, M.J., et al., Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol*, 2011. **165**(2): p. 301–6.
105. Stowasser, M., Improving the success and reliability of adrenal venous sampling: focus on intraprocedural cortisol measurement. *Clin Chem*, 2012. **58**(9): p. 1275–7.
106. Yoneda, T., et al., Impact of New Quick Gold Nanoparticle-Based Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016: p. jc20161011.
107. Higashide, T., et al., 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*, 2013. **168**(4): p. 3254–8.
108. Rossi, G.P., et al., Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens*, 2008. **26**(5): p. 989–97.
109. Elliott, P. and D.T. Holmes, Adrenal vein sampling: substantial need for technical improvement at regional referral centres. *Clin Biochem*, 2013. **46**(15): p. 1399–404.
110. Monticone, S., et al., Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein

- sampling in primary aldosteronism. *Hypertension*, 2012. **59**(4): p. 840–6.
111. Seccia, T.M., et al., Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols. *Hypertension*, 2009. **53**(5): p. 761–6.
112. Tanemoto, M., et al., Physiologic variance of corticotropin affects diagnosis in adrenal vein sampling. *Eur J Endocrinol*, 2009. **160**(3): p. 459–63.
113. Rossi, G.P., et al., Dynamic testing with high-dose adrenocorticotrophic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J Hypertens*, 2006. **24**(2): p. 371–9.
114. Kline, G.A., et al., Catheterization during adrenal vein sampling for primary aldosteronism: failure to use (1–24) ACTH may increase apparent failure rate. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013. **15**(7): p. 480–4.
115. Young, W.F. and A.W. Stanson, What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(1): p. 14–7.
116. Mathur, A., et al., Consequences of adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism and predictors of unilateral adrenal disease. *J Am Coll Surg*, 2010. **211**(3): p. 384–90.
117. Phillips, J.L., et al., Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(12): p. 4526–33.
118. 明比 祐子, 他. 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*, 2011. **59**(7): p. 651–655.
119. Rossi, G.P., et al., The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(5): p. 1606–14.
120. Ceral, J., et al., 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*, 2010. **162**(1): p. 101–7.
121. Monticone, S., et al., Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(11): p. 4158–66.
122. Webb, R., et al., What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(6): p. 1881–6.
123. Salem, V., et al., Adrenal venous sampling as a diagnostic procedure for primary hyperaldosteronism: experience from a tertiary referral centre. *Hormones (Athens)*, 2012. **11**(2): p. 151–9.
124. Wolley, M.J., et al., Does contralateral suppression at adrenal venous sampling predict outcome following unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? A retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(4): p. 1477–84.

125. Kline, G.A., et al., Defining contralateral adrenal suppression in primary aldosteronism: implications for diagnosis and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015. **83**(1): p. 20–7.
126. Umakoshi, H., et al., Importance of contralateral aldosterone suppression during adrenal vein sampling in the subtype evaluation of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015. **83**(4): p. 462–7.
127. Umakoshi, H., et al., Adrenal Venous Sampling in Patients With Positive Screening but Negative Confirmatory Testing for Primary Aldosteronism. *Hypertension*, 2016. **67**(5): p. 1014–9.
128. Espiner, E.A., et al., Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(8): p. 3637–44.
129. Hiraishi, K., et al., Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*, 2011. **58**(7): p. 543–51.
130. Spath, M., et al., Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*, 2011. **164**(4): p. 447–55.
131. Miyake, Y., et al., Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. *Endocr J*, 2014. **61**(1): p. 35–40.
132. Reincke, M., et al., Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*, 2012. **60**(3): p. 618–24.
133. Ono, Y., et al., Different expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas. *Hypertension*, 2014. **64**(2): p. 438–44.
134. 田中 正利, 他., 【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. *Jap J Endourology*, 2014. **27**(1): p. 1–46.
135. Morimoto, S., R. Takeda, and M. Murakami, Does prolonged pretreatment with large doses of spironolactone hasten a recovery from juxtaglomerular-adrenal suppression in primary aldosteronism? *J Clin Endocrinol Metab*, 1970. **31**(6): p. 659–64.
136. Zarnegar, R., et al., Good blood pressure control on antihypertensives, not only response to spironolactone, predicts improved outcome after adrenalectomy for aldosteronoma. *Surgery*, 2007. **142**(6): p. 921–9; discussion 921–9.
137. Zhang, X., et al., Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series. *Urol Int*, 2013. **90**(4): p. 430–4.
138. Sawka, A.M., et al., Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*, 2001. **135**(4): p. 258–61.
139. Viola, A., et al., Diagnosis and treatment of unilateral forms of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rev*, 2013. **9**(2): p. 156–65.
140. Lim, P.O., W.F. Young, and T.M. MacDonald, A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2001. **19**(3): p. 353–61.
141. Sukor, N., et al., Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(7): p. 2437–45.

142. Armanini, D., C. Fiore, and D. Pellati, Spontaneous resolution of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with potassium canrenoate. *Hypertension*, 2007. **50**(4): p. e69–70.
143. Fischer, E., et al., Spontaneous remission of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with spironolactone: results from the German Conn's Registry. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. **76**(4): p. 473–7.
144. Lucatello, B., et al., Long-term re-evaluation of primary aldosteronism after medical treatment reveals high proportion of normal mineralocorticoid secretion. *Eur J Endocrinol*, 2013. **168**(4): p. 525–32.
145. Yoneda, T., et al., Unilateral primary aldosteronism with spontaneous remission after long-term spironolactone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(4): p. 1109–13.
146. Turin, T.C., et al., Hypertension and life expectancy among Japanese: NIPPON DATA80. *Hypertens Res*, 2012. **35**(9): p. 954–8.
147. Catena, C., et al., Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*, 2007. **50**(5): p. 911–8.
148. Rossi, G.P., et al., Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*, 2013. **62**(1): p. 62–9.
149. Sechi, L.A., et al., Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens*, 2010. **23**(12): p. 1253–60.
150. Zarnegar, R., et al., The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg*, 2008. **247**(3): p. 511–8.
151. Utsumi, T., et al., High predictive accuracy of Aldosteronoma Resolution Score in Japanese patients with aldosterone-producing adenoma. *Surgery*, 2012. **151**(3): p. 437–43.
152. Honda, K., et al., Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2013. **31**(10): p. 2010–7.
153. Iwakura, Y., et al., Renal Resistive Index Predicts Postoperative Blood Pressure Outcome in Primary Aldosteronism. *Hypertension*, 2016. **67**(3): p. 654–60.
154. Catena, C., et al., Predictive factors of left ventricular mass changes after treatment of primary aldosteronism. *Horm Metab Res*, 2012. **44**(3): p. 188–93.
155. Sechi, L.A., et al., Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *Jama*, 2006. **295**(22): p. 2638–45.
156. Sechi, L.A., et al., Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(4): p. 1191–7.
157. Reincke, M., et al., Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(3): p. 869–75.
158. Colussi, G., C. Catena, and L.A. Sechi, Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens*, 2013. **31**(1): p. 3–15.
159. Karagiannis, A., et al., Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic



- hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*, 2008. **9**(4): p. 509–15.
160. Karashima, S., et al., Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res*, 2016. **39**(3): p. 133–7.
161. Parthasarathy, H.K., et al., A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2011. **29**(5): p. 980–90.
162. Pitt, B., et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999. **341**(10): p. 709–17.
163. Pitt, B., et al., The EPHEsus 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*, 2001. **15**(1): p. 79–87.
164. Lim, P.O., et al., Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol*, 1999. **48**(5): p. 756–60.
165. Stowasser, M., et al., Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(9): p. 5070–6.
166. Hood, S.J., et al., The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation*, 2007. **116**(3): p. 268–75.
167. Janmohamed, S. and P.M. Bouloux, The pharmacological treatment of primary aldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*, 2006. **7**(5): p. 563–73.
168. Medeau, V., et al., Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. **69**(1): p. 20–8.
169. Ito, Y., et al., Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects. *Hypertens Res*, 2011. **34**(1): p. 98–102.
170. Choi, M., et al., K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*, 2011. **331**(6018): p. 768–72.
171. Beuschlein, F., et al., Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet*, 2013. **45**(4): p. 440–4, 444e1–2.
172. Scholl, U.I., et al., Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet*, 2013. **45**(9): p. 1050–4.
173. Koshida, H., et al., Falsely elevated plasma aldosterone concentration by direct radioimmunoassay in chronic renal failure. *J Lab Clin Med*, 1989. **114**(3): p. 294–300.
174. Juutilainen, A., et al., Combination of LC-MS/MS aldosterone and automated direct renin in screening for primary aldosteronism. *Clin Chim Acta*, 2014. **433**: p. 209–15.

175. Mulatero, P., et al., 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(3): p. 881–9.
176. Nakamura, Y., et al., 18-oxocortisol measurement in adrenal vein sampling as a biomarker for subclassifying primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(8): p. E1272–8.
177. Sundin, A., Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. *Theranostics*, 2012. **2**(5): p. 516–22.
178. Hennings, J., et al., 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg*, 2010. **395**(7): p. 963–7.
179. Abe, T., et al., A novel CYP11B2-specific imaging agent for detection of unilateral subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016: p. jc20153431.
180. Omura, M., et al., 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*, 2011. **58**(10): p. 919–20.
181. Satani, N., et al., Intra-adrenal Aldosterone Secretion: Segmental Adrenal Venous Sampling for Localization. *Radiology*, 2016. **278**(1): p. 265–74.
182. Satoh, F., et al., Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldosteronism? *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(4): p. 465–77.
183. Morimoto, R., et al., A case of bilateral aldosterone-producing adenomas differentiated by segmental adrenal venous sampling for bilateral adrenal sparing surgery. *J Hum Hypertens*, 2015.
184. Nishimoto, K., et al., Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(5): p. 2296–305.
185. Gomez-Sanchez, C.E., et al., Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol*, 2014. **383**(1–2): p. 111–7.
186. Nakamura, Y., et al., Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol*, 2014. **392**(1–2): p. 73–9.
187. Doi, M., et al., Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nat Med*, 2010. **16**(1): p. 67–74.
188. Doi, M., et al., Isoform-specific monoclonal antibodies against 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(2): p. E257–62.