

2024年3月8日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 原発性アルドステロン症の新診断基準を確立 最新測定技術に基づく病態解明への一歩

### 【発表のポイント】

- 原発性アルドステロン症(PA)<sup>(注1)</sup>は、全国で推定400万人が罹患している高血圧疾患です。
- PA診断に必須のアルドステロン測定法について、最新測定法(CLEIA法)<sup>(注2)</sup>では、従来法(RIA法)<sup>(注3)</sup>と比較して、血圧ホルモンであるアルドステロンをより正確に測定できることを明らかにしました。
- 現在の暫定的な診断基準では、PAの6人に1人が見逃されてしまう可能性が明らかとなり、最新測定法に基づくPAの新診断基準を確立しました。
- 今回の研究結果は、PAの正確な診断と治療の最適化につながり、命に関わる心臓病や脳卒中の予防に貢献することが期待されます。

### 【概要】

原発性アルドステロン症(PA)は、一般的な高血圧と比較して、心臓病や脳卒中の危険性が2-4倍ほど高い高血圧疾患です。治療のためには正確な診断が重要ですが、2021年にアルドステロン測定方法が刷新されて以降、PAの診断基準は十分な検討がなされず、そのPA診断精度は不明でした。

今回、東北大学病院糖尿病代謝・内分泌内科 手塚雄太医員と東北大学大学院医学系研究科 佐藤文俊客員教授らの研究グループは、アルドステロンの最新測定法(CLEIA法)の測定精度を検証し、CLEIA法が従来法(RIA法)よりも正確にアルドステロンを測定でき、両者の乖離が77%に上ることを明らかにしました。一方で、CLEIA法を用いた場合の現在の診断基準では、PAと診断されるべき患者のうち17%が見逃されてしまうことが分かったことから、CLEIA法に基づくPA新診断基準を作成しました。これまでの診断方法では、手術で治るはずのPAを見逃していた可能性もあり、今回の新診断基準により適切な手術治療あるいは薬物治療が施され、心臓病や脳卒中の予防につながることが期待されます。

本研究結果は、日本高血圧学会の学会誌 Hypertension Research にて2024年3月8日にオンライン公開されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

原発性アルドステロン症(PA)は、高血圧患者の10%程度を占め、全国で約400万人が罹患しています。PAは、腎臓の上にある副腎という臓器から、血圧ホルモンであるアルドステロンが過剰に分泌される疾患であり、その結果として、高血圧、低カリウム血症、動脈硬化を引き起こします。PAの特徴は、心臓病、脳卒中の発症リスクの高さであり、一般的な高血圧症(本態性高血圧症)と比較して、心血管病の発症リスクが2-4倍とされています。そのため、高血圧診療ではPAの早期診断と治療の適正化が重要です。早期に適切な治療を開始できれば、心筋梗塞や脳梗塞などを予防することが可能ですが、実際の現場ではPAが見逃されやすく、心不全や慢性腎臓病などの合併症を引き起こしてからPAと診断される場合も少なくありません。

原発性アルドステロン症の診断は血液中のアルドステロンやレニン<sup>(注4)</sup>の測定から始まります。具体的には、機能確認検査(カプトプリル負荷試験や生理食塩水負荷試験など)でアルドステロンを測定し、過剰分泌を確認します。長年、これらの検査では一定の診断基準を用いてPAを診断していましたが、2021年にアルドステロン測定方法がRIA法からCLEIA法に変更となり、それ以降は十分な検証が行われなまま換算値を用いた暫定的な診断基準が使用されてきました。現在まで、PAと診断されるべき症例が適切に診断されているかどうかは明らかでなく、CLEIA法とRIA法のアルドステロン測定系の差異の詳細な検討や、現在の診断基準のPA診断精度の検証が望まれていました。

### 今回の取り組み

今回、東北大学病院糖尿病代謝・内分泌内科の手塚雄太(てづか ゆうた)医員、尾股慧(おまた けい)助教、小野美澄(おの よしきよ)助教、東北大学大学院医学系研究科佐藤文俊(さとう ふみとし)客員教授らのグループは、東北大学病院で診療を受けたPA及び類縁疾患患者の残余血液検体<sup>(注5)</sup>を使用して、アルドステロンの最新測定法のCLEIA法と従来法のRIA法のアルドステロン測定値の差異を検討しました。その結果、CLEIA法は、RIA法と比較してより正確にアルドステロンを測定でき、標準アルドステロン濃度との比較でRIA法では72-80%の測定値の差がみられたのに対し、CLEIA法では0.3-2.4%の差に留まりました。さらに、両者の測定値の乖離は77%に上ることを明らかにしました(図1)。RIA法はアルドステロン値が比較的高値になる傾向があり、CLEIA法でアルドステロンを測定するように各診断基準を変更する必要性が示唆されました。

次に、東北大学病院でカプトプリル負荷試験を受けてPAまたは本態性高血圧と診断された患者338人を対象に、現在の暫定的な診断基準のPA診断精度の検証を行いました。今回は、PA診断方法の一つであるカプトプリル負荷試験に注目して、従来RIA法でPAと診断されていた患者が、CLEIA法での診断基準でどのように判定されるかを確認しました。その結果、PAと診断される間患者の17%(6人に1人)が

現在の診断基準では見逃されてしまうことが分かりました(図 2)。その中には、手術で PA が治るはずの患者も含まれていたため、実測に基づく有用な診断基準を作成し、患者を見逃さない取り組みが必要です。

最後に、CLEIA 法に適したカプトプリル負荷試験の新診断基準を検討し、現在の診断基準(アルドステロン・レニン比<sup>(注6)</sup>>10ng/dL / ng/mL/hr)から新基準(アルドステロン・レニン比 >8.2ng/dL / ng/mL/hr)に変更することで、よりの確に PA の診断が可能であることを示しました(感度 87.4%、特異度 98.0%)。また、RIA 法と比較して、CLEIA 法を用いた診断方法は PA の原因が片方の副腎か、両方の副腎かを判断する点において優れている可能性があることも見出しました(p<0.001)。

### **今後の展開**

原発性アルドステロン症は、高血圧の治療を行うだけでは心血管病や脳卒中などの合併症を防ぐことができません。しかし、アルドステロンの作用を抑える薬をしっかりと内服できれば病状の進行を抑えることができ、病状次第で副腎手術を早期に施すことで完治することが可能です。今回の研究結果を診療に活かすことで、より多くの原発性アルドステロン症の患者が適切な診断、治療を受け、心血管病がなく元気な生活を送れるようになると考えています。

また、今回使用したアルドステロン測定法の CLEIA 法は、アルドステロンに特異的に結合する第一抗体と、その化学標識に結合する第二抗体を用いたサンドウィッチ CLEIA 法と呼ばれるものです。アルドステロンに特異的な第一抗体はミシシッピ大学の Celso E. Gomez-Sanchez 教授が開発したもので、RIA 法とは一線を画した測定精度を有しています。サンドイッチ CLEIA 法はアルドステロン関連疾患の病態の正確な理解に重要であり、今後の病態解明に貢献することが期待されます。

## アルドステロン測定精度に関するCLEIA法とRIA法の比較

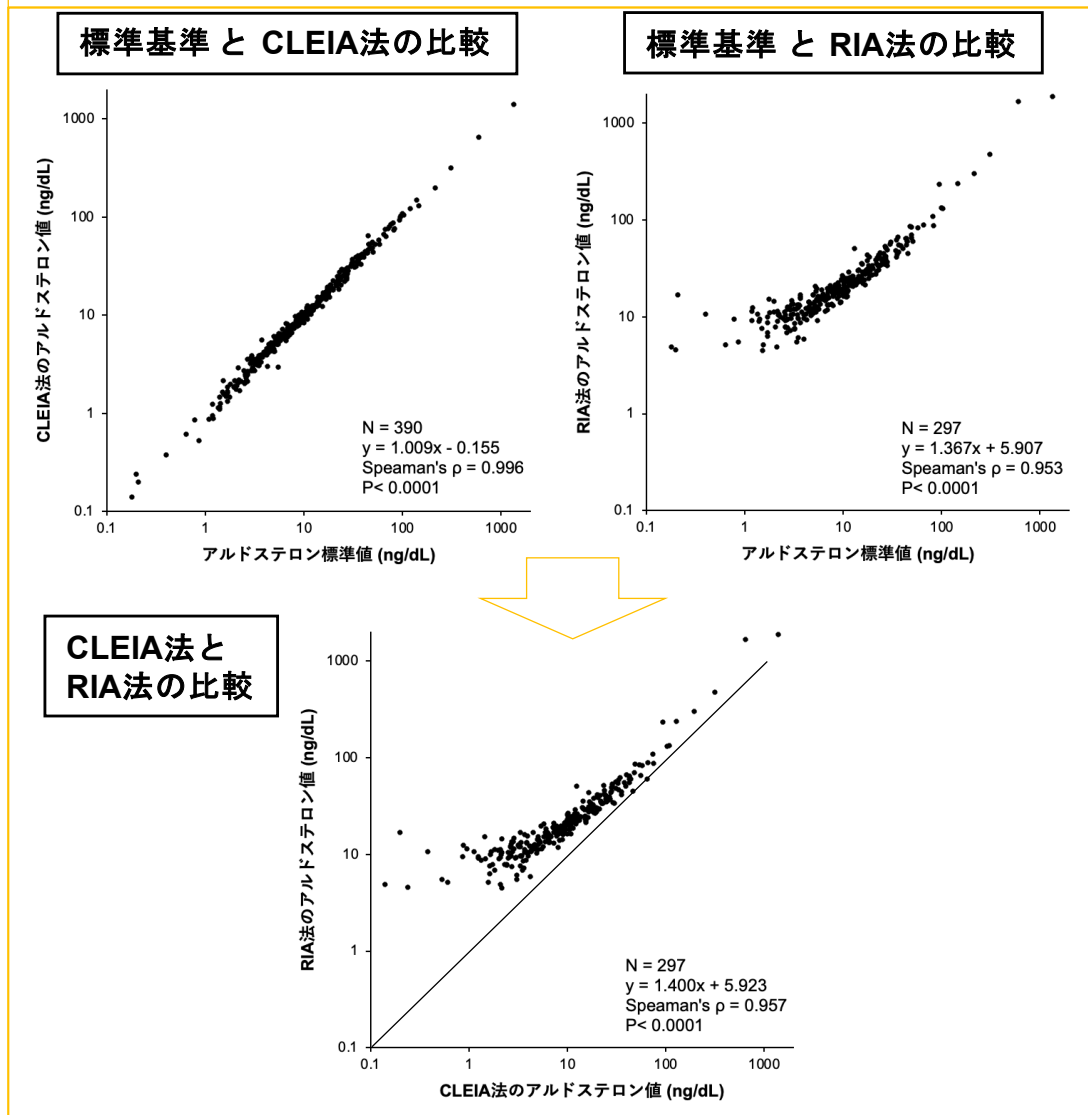


図 1. 最新測定法の CLEIA 法と RIA 法は、どちらも標準基準と正の相関関係にありましたが ( $p < 0.0001$ )、CLEIA 法では標準基準と同等のアルドステロン測定値を示したのに対し、従来法の RIA 法では標準基準よりも高くアルドステロン値が測定される傾向にありました。標準アルドステロン濃度と CLEIA 法測定値の差は 0.3-2.4%、RIA 法では 72-80%の測定値の差がみられました。CLEIA 法と RIA 法の直接比較でも同様であり、両者は正の相関を示しましたが ( $p < 0.0001$ )、そのアルドステロン値の差は平均で 77%でした。

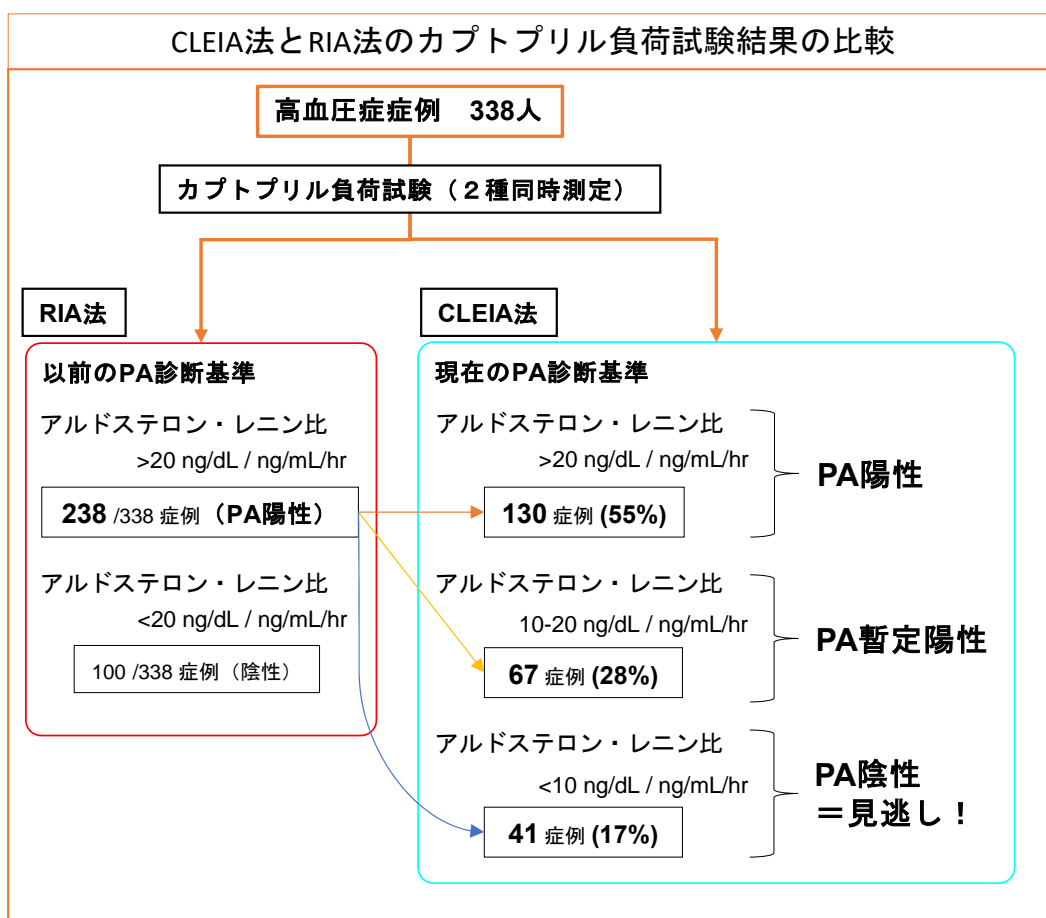


図 2. 東北大学病院でカプトプリル負荷試験を受けて PA または本態性高血圧と診断された患者 338 人を対象に、その検査でのアルドステロン値を RIA 法と CLEIA 法で比較しました。その結果、RIA 法で PA と診断されていた患者のうち、83%の患者は現在の CLEIA 法の診断基準でも PA と診断できましたが、17%の患者(6人に1人)は現在の診断基準では PA を見逃されてしまうことが分かりました。見逃されてしまう患者の中には、副腎手術で PA が治る患者も含まれていました。

【謝辞】

本研究は、富士フィルム和光純薬株式会社から研究資金提供を受けて行われました。

【用語説明】

注1. 原発性アルドステロン症 (PA): 血圧ホルモンであるアルドステロンが、自律的かつ過剰に分泌されることで起こる疾患。アルドステロンの作用により血圧が上昇し、尿中へのカリウム排泄が亢進することで低カリウム血症を来す。また、アルドステロンは動脈の炎症を惹起し、動脈硬化やそれに伴う心筋梗塞、脳梗塞などの心血管病を引き起こす。原因は副腎という臓器にあり、片方の副腎が原因の場合(アルドステロン産生腫瘍)と、両方の副腎が原因の場合(非腫瘍性

変化)の場合があります、片方の副腎が原因であればその副腎を手術で摘出することで完治する。

注2. RIA 法:放射免疫測定 (radioummunoassay) の略。RIA 法は、アルドステロン測定法の一つであり、放射能を利用する。日本では 2020 年度まで RIA 法でアルドステロンが測定されてきた。

注3. CLEIA 法:化学発酵酵素免疫測定 (chemiluminescent immunoassay) の略。アルドステロン測定法の一つであり、抗体と抗原の結合反応に由来する光を利用する。以前からアルドステロンの測定に用いられていたが、より精度の高い CLEIA 法が 2019 年頃に開発され、2021 年度以降の原発性アルドステロン症診療に用いられている。

注4. レニン:体内の水分量や塩分量、血圧のバランスを保つために、腎臓から分泌されるホルモン。レニンは、アンジオテンシンというホルモンを介して、アルドステロンの分泌を促す。原発性アルドステロン症では、アルドステロンが過剰に分泌されているため、レニンの分泌は抑制される。

注5. 残余血液検体:普段の診療中に採血された血液検体のうち、必要な分を検査に使用した後の残りの血液成分。

注6. アルドステロン・レニン比:原発性アルドステロン症のスクリーニング、診断の際に基準となる血液中のアルドステロン値をレニン値で割った値。今回はレニン活性を使用している。

#### 【論文情報】

タイトル: Investigating the Cut-off Values of Captopril Challenge Test for Primary Aldosteronism using the Novel Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Method: A Retrospective Cohort Study

著者: Yuta Tezuka\*\*, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Kengo Kambara, Hiroki Kamada, Sota Oguro, Yuto Yamazaki, Celso E. Gomez-Sanchez, Akihiro Ito, Hironobu Sasano, Kei Takase, Tetsuhiro Tanaka, Hideki Katagiri, Fumitoshi Satoh\*

\*責任著者: 東北大学大学院医学系研究科 客員教授 佐藤文俊

\*\*筆頭著者: 東北大学病院糖尿病代謝・内分泌内科 医員 手塚雄太

掲載誌: Hypertension research

DOI: 10.1038/s41440-024-01594-x

URL: <https://www.nature.com/articles/s41440-024-01594-x>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学病院 糖尿病代謝・内分泌内科

医員 手塚 雄太(てづか ゆうた)

TEL: 022-717-7611

Email: y.tezuka@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp