

## 第5回

## 片側性原発性アルドステロン症の国際病理組織コンセンサスと治療

大分大学 医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

柴田洋孝

原発性アルドステロン症（PA）は最も高頻度な内分泌性高血圧であり、高血圧患者全体の5%～10%を占める。PA患者は血漿アルドステロン濃度高値、血漿レニン活性（濃度）低値および食塩感受性高血圧を呈する。年齢、性別をマッチさせた本態性高血圧患者と比べて脳、心血管障害の有病率が有意に高いため、早期の診断と治療が重要である。サブタイプとしては主に、片側性のアルドステロン産生腺腫と両側性の両側副腎過形成（特発性アルドステロン症）の2つが多いことから、PAの確定診断の後に片側・両側病変の鑑別をCTスキャンと副腎静脈サンプリングにより行うことにより片側性PAに対しても片側副腎摘出術の適用となるが、両側性PAや手術希望や手術適応がないPA症例、スクリーニング以降の検査を希望しないPA症例には、ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬による薬物治療のどちらかの治療法が選択される。

#### 1. 片側性PAの多様性：国際病理組織コンセンサス（HISTALDO: histopathology of primary aldosteronism）<sup>1)</sup>

アルドステロン産生の最終段階を触媒するアルドステロン合成酵素（CYP11B2）は副腎皮質球状層のみに発現しているために球状層細胞で產生される。一方、糖質コルチコイドであるコルチゾールは17 $\alpha$ -水酸化酵素が束状層に発現しており、最終段階を触媒するコルチゾール合成酵素（CYP11B1）により束状層細胞で产生される。CYP11B2とCYP11B1はアミノ酸レベルで93%の相同性があり、各々の特異的抗体がなかったために長らくアルドステロン産生細胞やコルチゾール産生細胞の可視化が不可能であった。しかし、Nishimotoら<sup>2)</sup>やGomez-Sanchezら<sup>3)</sup>によりCYP11B1およびCYP11B2特異抗体の作成に成功しこれが可能となった。その後、副腎摘出術で摘出された多数の副腎組織の免疫組織化学解析の結果、片側性PAの中には多様なCYP11B2陽性細胞の分布パターンが存在することが明らかとなった。11名の世界各国の病理学者（ 笹野公伸教授（東北大学）も含む）がこれらを解析して国際病理組織コンセンサス（HISTALDO）が示された（表1）。その結果、HE染色とCYP11B2免疫組織化学の所見から片側性PAは6つの病

表1 片側性PAにおける副腎皮質の病理組織命名法のHISTALDOコンセンサス

病理組織病変	略語	定義
Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma	APACC	アルドステロン産生副腎皮質癌
Aldosterone-producing adenoma	APA	境界明瞭なCYP11B2陽性孤発性腺腫（径10mm以上）
Aldosterone-producing nodule	APN	HE染色で形態学的に認める径10mm未満のCYP11B2陽性病変
Aldosterone-producing micronodule (formally aldosterone-producing cell cluster)	APM	皮膜直下の径10mm未満の球状層細胞様形態のCYP11B2陽性病変
Multiple aldosterone-producing nodules or multiple aldosterone-producing micronodules (formally micronodular hyperplasia)	MAPN or MAPM	皮膜直下の多発性のAPNまたはAPM（病変の間に正常球状層細胞を認める）
Aldosterone-producing diffuse hyperplasia	APDH	球状層細胞の半分以上に認める連続性のCYP11B2陽性細胞病変

参考文献1)より改変引用

理組織病変に分類され、それぞれに該当する名称の命名法と定義についてコンセンサスが発表された。

「古典的 PA」<sup>1)</sup>と考えられるのは、aldosterone-producing adenoma (APA) と aldosterone-producing nodule (APN) である。前者は腫瘍径が 10mm 以上で後者が 10mm 未満でありいずれも孤発性病変である。これらは、HE 染色および CYP11B2 の両者で陽性となる細胞からなる孤発性腫瘍である。一方、残りの aldosterone-producing micronodule (APM), multiple aldosterone-producing nodules (MAPN), multiple aldosterone-producing micronodules (MAPM), aldosterone-producing diffuse hyperplasia (APDH) などは「非古典的 PA」<sup>1)</sup>と考えられる。これらは、HE 染色では腫瘍像を認めず CYP11B2 陽性細胞の微小結節や過形成病変であり、機能的な CYP11B2 陽性細胞は副腎全体（過形成）または一部の領域（微小結節）に存在している。非古典的 PA は CYP11B2 の免疫組織化学所見なしには診断不可能であったが、現在はこれだけ多様な組織型があることが明らかとなった。そして、重要な点としては「非古典的 PA」は「古典的 PA」と比べて両側性 PA としての特徴を示していることである。したがって、片側性 PA として摘出された副腎組織が「非古典的 PA」である症例は生化学的治癒（血漿アルドステロン濃度、血清 K 濃度など）が乏しい可能性が高い。HISTALDO の解析においても、生化学的治癒を認めなかったのは、非古典的 PA 症例の 40% 程度に対して古典的 PA 症例は 5% 程度であったことが示されている<sup>1)</sup>。

## 2. 片側性 PA に対する腹腔鏡下片側副腎摘出術と代替治療

片側性 PA と局在診断された症例は、腹腔鏡下片側副腎摘出術の適応である。しかし、手術希望がない症例では MR 抑抗薬による薬物治療も可能である。最近はそれ以外の代替治療の提案も示されている<sup>4)</sup>（図 1）。たとえば、副腎静脈の分枝採血などを用いる超選択性副腎静脈サンプリングにて、副腎内のアルドステロン過剰産生部位が CT 陽性の結節病変と考えられる症例では、腫瘍核出術などの副腎温存手術 (adrenal-sparing surgery) も可能である。さらに、経皮的に CT ガイド下でラジオ波副腎焼灼術 (RFA) も CT 陽性の結節病変に対して行うことも可能であり、本邦でも保険適用となり副腎摘出術の代替治療として認められている。さらに、CT 隆陰性の片側性 PA に対して経静脈的 RFA や経カテーテル的動脈塞栓術<sup>5)</sup>も臨床的治癒や生化学的治癒が副腎摘出術と遜色ない成果も報告されている。

これらの代替治療は全身麻酔が必要な副腎摘出術と比べると、副腎組織の温存や低侵襲の代替治療であり、メリットがある症例も考えられる。一方で、非古典的 PA である場合にはこれらの代替治療では病変の残存の可能性が高く、治療前に古典的・非古典的 PA かどうかはわからないことから慎重に適応を考えることが重要である。また、代替治療では副腎組織の病理診断や CYP11B2 陽性細胞の免疫組織化学が行えないという欠点もある。

これらのことから、副腎摘出術と代替治療はどちら

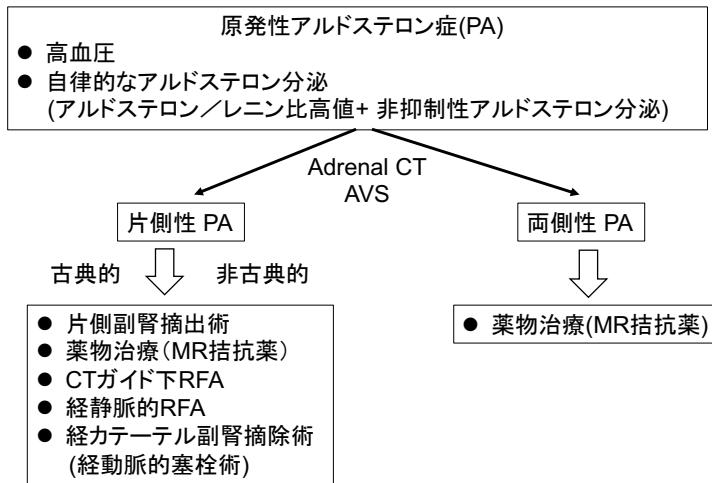


図1 PAの局在診断と治療のアルゴリズム (参考文献4)より改変引用)

にもメリットとデメリットがあり、今後は本邦でも症例のレジストリを行って、厚生労働科学研究費補助金「副腎ホルモン産生異常にに関する調査研究」班や日本内分泌学会、日本ステロイドホルモン学会、日本臨床内分泌病理学会などと連携して長期予後や安全性を検証していくことが期待される。

#### 【参考文献】

- 1) Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, et al. International histopathology consensus for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 106: 42-54, 2021.
- 2) Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 95(5): 2296-2305, 2010.
- 3) Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol* 382(1-2): 111-117, 2014.
- 4) Shibata H. Adrenal ablation therapy for unilateral primary aldosteronism: pros and cons. *Hypertens Res* 46: 787-789, 2023.
- 5) Sun F, Liu X, Zhang H, et al. Catheter-based adrenal ablation: an alternative therapy for patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertens Res* 46(1):91-99, 2023.