

新規アルドステロン測定法での病変局在診断基準を提示 (原発性アルドステロン症)

副腎静脈採血検査(AVS)のサンプルでの従来測定法(RIA法)と新規測定法(CLEIA法)の換算式を同定、より高精度な新規測定法での診断基準を提示

● 原発性アルドステロン症^{*1}は、血圧を上昇させる作用がある副腎ホルモンの「アルドステロン」が過剰に産生される疾患で、高血圧患者さんの約10%（日本では約400万人）に関連していることがわかってきました。

● 近年、この原発性アルドステロン症の診断に必須であるアルドステロン濃度の測定法が、従来法(RIA法^{*2})から新規測定法(CLEIA法^{*3})に移行しましたが、アルドステロン濃度を正確に反映するCLEIA法では、従来のRIA法とは異なる検査値を示します。一般的な血液中(末梢血中)の濃度での換算式はすでに確立されていますが、アルドステロンが過剰に産生されている部位を特定する検査である副腎静脈採血(AVS^{*4})で採取された血液は、アルドステロンが非常に高濃度であり、AVSサンプルでのアルドステロン濃度のRIA法とCLEIA法の換算式は、これまで確認・確立できていませんでした。

● 今回、私たちは、過去にRIA法でアルドステロン濃度を測定したAVSサンプルを用いて、新たにCLEIA法でアルドステロン濃度の測定を行い、AVSサンプルでのRIA法とCLEIA法の換算式を同定することに成功しました。そして、このAVSサンプルでの換算式が、一般的な血液中(末梢血中)の濃度での換算式とは大きく異なるものであることがわかり、AVSサンプルでの換算式の同定が非常に重要であったことも判明しました。

● 追加で実施した質量分析法での測定値との比較で、CLEIA法値はAVSサンプルでも質量分析法と一致した高精度な検査値を示すことがわかりました。

● この研究結果から、AVSで従来用いられてきた診断基準をCLEIA法向けに変更することができ、これからのAVS診断をより高い精度で実施できるようになると期待されます。

研究の背景

高血圧は、現在の日本で約400万人が罹患している疾患で、日本人の代表的な死因のひとつである循環器系疾患の原因となり、生命や健康寿命、生活の質に大きく影響している存在です。そうした高血圧の一因である原発性アルドステロン症^{*1}は、副腎皮質から分泌されるホルモンのひとつ「アルドステロン」が過剰に産生される疾患で、高血圧患者さんの約10%（日本では約400万人）に関連していることがわかってきました。原発性アルドステロン症は、通常の高血圧(本態性高血圧)に比べて、血圧の管理が難しく、種々の臓器合併症のリスクが高いことも知られています。アルドステロンが副腎腫瘍によって作られている場合は、手術治療による治癒も見込めるため、アルドステロンが作られているパターンを見分ける「病型診断」が重要な疾患です。

血中や尿中のアルドステロン濃度の測定は原発性アルドステロン症の診断や評価に必須の検査ですが、近年、そのアルドステロン測定法が従来の放射免疫測定(RIA法^{*2})から化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法^{*3})に移行しました。CLEIA法は、RIA法よりも正確にアルドステロン濃度を反映した検査値(標準化されたアルドステロン濃度に沿った値)を示しますが、RIA法とは大きく異なる検査結果となるため、RIA法の頃の各種診断基準などをそのまま使うことができず、従来のRIA法での基準からCLEIA法向けに換算した診断基準等が用いられるようになりました。

そのような状況下で、一般的な血液中(末梢血中)アルドステロン濃度でのRIA法値とCLEIA法値との換算式は確立されてきましたが、副腎静脈採血(AVS^{*4})で採取された血液(以下AVSサンプルと呼称)はアルドステロンが非常に高濃度であり、AVSサンプルでのRIA法値とCLEIA法値との換算式が末梢血での換算式とおよそ同じなのか・大きく異なるのかは、これまで確認されていませんでした。

副腎静脈採血(AVS)は、カテーテルを用いて副腎から出てくる血液を副腎静脈で採取し、左右に1つずつ存在する副腎の中でアルドステロンが過剰に産生されている部位を特定し、手術治療に繋げていくための、重要な「局在診断・病型診断検査」です。

本研究の成果

今回、私たちは、過去にRIA法でアルドステロン濃度を測定したAVSサンプルを用いて、新たにCLEIA法でアルドステロン濃度の測定を行い、AVSサンプルでのRIA法とCLEIA法の換算式を同定することに成功しました。そして、このAVSサンプルでの換算式が、一般的な血液中(末梢血中)の濃度での換算式とは大きく異なるものであることが判明し、今回同定したAVSサンプルでの換算式が、実診療で行われるAVS検査の結果解釈においても非常に重要であることがわかりました。

CLEIA法のアルドステロン測定値は、一般的な血液中の濃度において、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS法)という、正確な質量測定を行うことが出来る方法(※ただし、測定費用が高価で時間も要するため、一般的な診療でのアルドステロン濃度測定には用いられない方法)と高い一致性を持つように作られています。今回のAVSサンプルの一部でLC-MS/MS法での測定も行ったところ、CLEIA法値はAVSサンプルでもLC-MS/MS法値と良好に一致した検査値を示すことがわかりました。

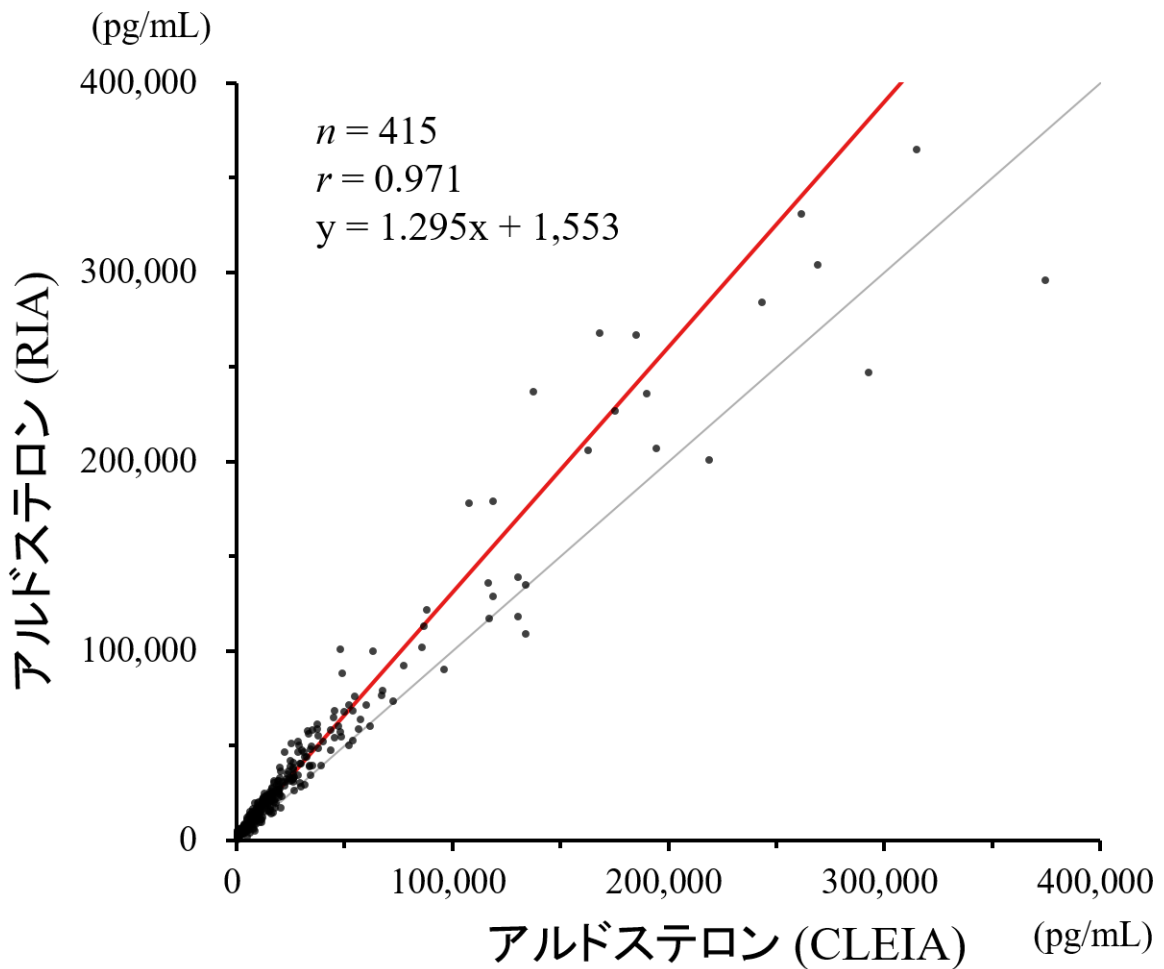
AVSサンプルのアルドステロン濃度をCLEIA法で測定した場合の再現性も確認したところ、末梢血サンプルでの測定にも劣らない良好な再現性を持つことが確認できました。(変動係数coefficients of variability: 併行精度 1.1%~1.3%、室内精度 1.0%~1.7%)

今後の展望

今回の研究結果から、従来RIA法での測定値に対して用いられてきたAVSの判定基準値を、CLEIA法での測定値で使える基準値に換算することができます。代表的な判定基準値を換算した値を、論文中に提示しています。これにより、アルドステロン濃度がCLEIA法での測定となった現在でも、RIA法で測定していた頃と遜色ない精度でAVSの判定を行うことが出来るようになると考えられます。AVSを行う実際の医療現場において、とても重要な意味を持ち、直接的に活用されるデータを提供できたと考えています。

また今回、CLEIA法で測定したアルドステロン濃度は、AVSサンプルのような高濃度であっても、実際の質量に沿った値を示し、測定再現性も良好であることがわかったので、AVSでの検査結果がRIA法で測定していた頃よりも精度の高いデータになっていると考えられます。今後、この高精度の測定結果を用いて、新たに診断基準の見直しなどを行っていく意義も高いと言えるでしょう。

図1. RIA法とCLEIA法での測定値の分布

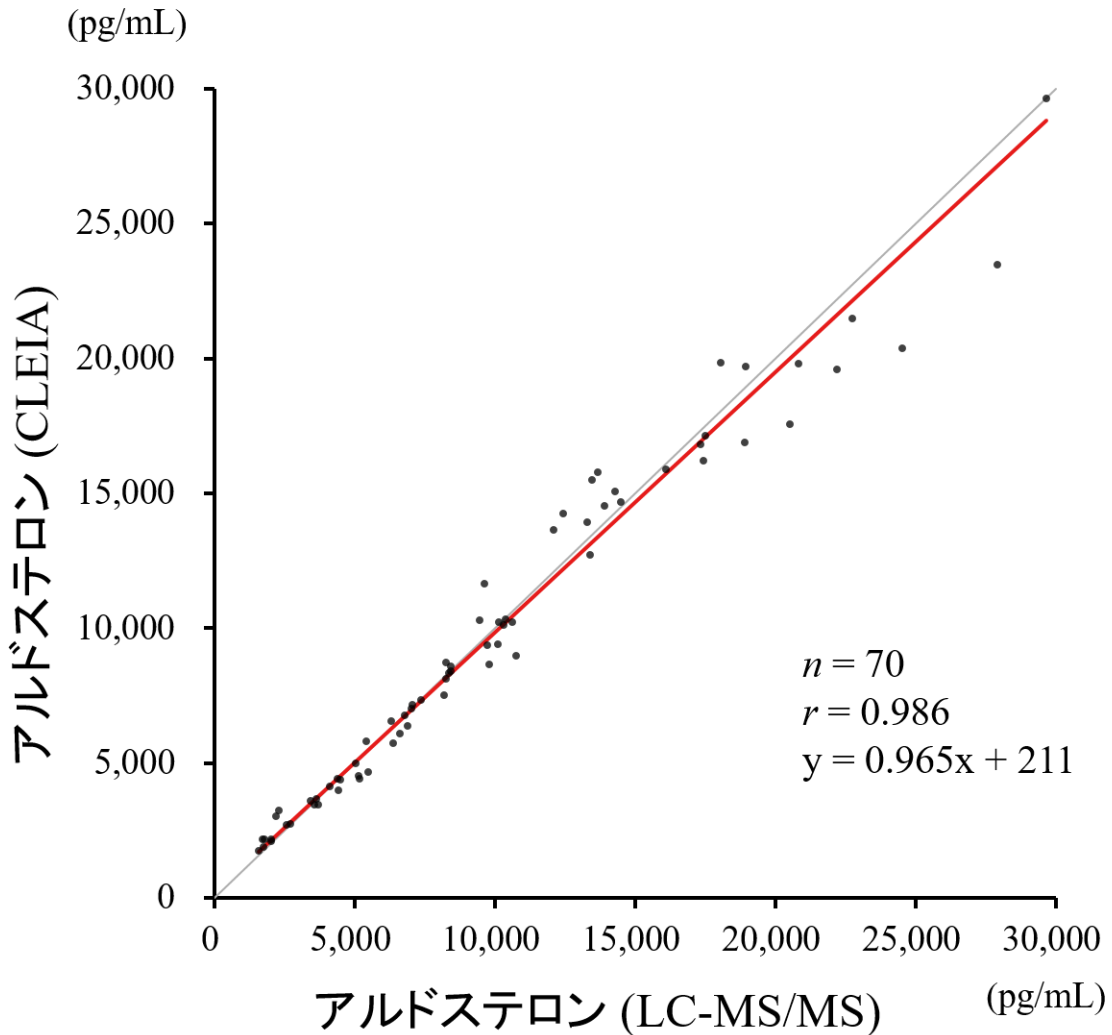


過去にRIA法でアルドステロン濃度を測定されていた415検体のAVSサンプルを用いて、CLEIA法でのアルドステロン濃度を測定しました。

AVSサンプルでも、RIA法とCLEIA法でのアルドステロン測定値は比較的良好に相関していましたが(相関係数 $r = 0.971$)、その換算式はRIA法値 = $1.295 \times$ CLEIA法値 + 1553 (pg/mL)と、大きな切片を持っていることがわかりました。

一般的な血液(末梢血)での換算式(参考:RIA法値 = $1.174 \times$ CLEIA法値 + 42.3 (pg/mL))とは大きく異なるものであることが判明しました。

図2. 質量分析法 (LC-MS/MS法) と CLEIA法での測定値の分布



一部のサンプル(70検体)では、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS法: 正確な質量測定を行うことができるが、測定費用が高価で時間も要するため、一般的な診療でのアルドステロン濃度測定には用いられない方法)でのアルドステロン濃度測定を追加で実施しました。

CLEIA法で測定されたアルドステロン濃度は、AVSサンプルでもLC-MS/MS法と非常に高い一致性を有しており(相関係数 $r = 0.986$ 、CLEIA法値 = $0.965 \times$ LC-MS/MS法値 + 211 (pg/mL))、正確な測定値を示すことがわかりました。

なお、RIA法で測定されたアルドステロン濃度は、LC-MS/MS法での測定値に対して、RIA法値 = $1.325 \times$ LC-MS/MS法値 + 1,478 (pg/mL) という換算式となり、CLEIA法のような高い一致性は示しませんでした。

表1. 従来のAVS局在診断基準値の換算

	RIA	CLEIA換算値	
	(従来の基準値)	末梢血の換算式を用いた場合	今回の結果を用いた場合
アルドステロン濃度	14,000 pg/mL	11,892 pg/mL	9,613 pg/mL
Lateralization index	4.0	(換算データなし)	5.07

表2. 非手術側副腎AVSデータと術後アウトカムの関連から同定された新指標の換算

	特異度* ≥ 80%	感度* ≥ 80%
支脈最大アルドステロン濃度 (pg/mL)	RIA 13,300 → CLEIA 9,073	RIA 7,950 → CLEIA 4,941
支脈最大アルドステロン濃度/ 同支脈コルチゾール濃度 比	RIA 18.48 → CLEIA 12.11	RIA 12.77 → CLEIA 7.61
中心静脈アルドステロン濃度 (pg/mL)	RIA 8,720 → CLEIA 5,535	RIA 5,480 → CLEIA 3,033
中心静脈アルドステロン濃度/ 中心静脈コルチゾール濃度 比	RIA 11.95 → CLEIA 6.97	RIA 9.51 → CLEIA 5.05

* アルドステロン過剰(の術後残存)に対する特異度・感度

表1には、従来RIA法でのAVS局在診断基準値として用いられてきたアルドステロン濃度 14000 pg/mL (Kitamoto T, et al. Hypertension. 2020; 76: 976-984.) と Lateralization index 4.0 (アルドステロン分泌の左右比を見る指標で、高値側アルドステロン/コルチゾール比 ÷ 低値側アルドステロン/コルチゾール比で計算される数値) のCLEIA換算値を示しています。末梢血の換算式を用いた場合と、今回同定されたAVSサンプルでの換算式を用いた場合とで、換算値には大きな違いがあることがわかります。

表2には、近年に非手術側副腎AVSデータと術後アウトカムの関連から同定されたAVS新指標 (Nakai K, et al. Hypertension. 2021; 77: 1638-1646.) を、さらに今回の換算式を用いてRIA法からCLEIA法向けに換算したものを示しています。この指標を用いて副腎内の各採血箇所ごとにアルドステロン分泌の状況を判別することで、より詳細な局在診断が可能となることが期待されます。

※ 副腎の「中心静脈」とは、副腎内の静脈血が集まって出ていく出口にあたる静脈で、「支脈」とは、中心静脈に集合する前のより上流の細かい静脈を指します。通常のAVSでは、左右それぞれの副腎中心静脈で採血を行い、そのアルドステロン濃度や左右比で判定を行います。当院を含む一部の専門施設では支脈採血まで行う「区域別副腎静脈採血 (segmental AVS)」を実施し、より詳細な局在診断を行うよう努めています。

用語注釈

*1 原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism) は、血圧を上昇させる作用がある副腎ホルモンのアルドステロンが過剰に産生される疾患で、通常の高血圧 (本態性高血圧) に比べて血圧のコントロールが難しく、一部の症例では低カリウム血症を伴い、動脈硬化性合併症が進みやすいことがわかっています。正確な診断と治療を行うためにアルドステロン濃度の測定は必須です。

*2 RIA法: 放射免疫測定 (radioimmunoassay) の略。放射能を用いた検査方法で、日本では2021年3月までで検査が終了となりました。

*3 CLEIA法: 化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay) の略。RIA法に替わる測定法として、現在日本でアルドステロン濃度測定に用いられている検査方法で、従来よりも高い精度での測定が可能ですが、診断基準等は従来値から変更が必要となりました。

*4 AVS: 副腎静脈採血 (adrenal venous sampling) の略。原発性アルドステロン症には、主に、副腎腺腫がアルドステロンを産生しているパターンと、副腎全体からアルドステロンが多く産生されるパターンがあり、前者であれば手術治療、後者であればアルドステロンの作用をブロックする内服薬が用いられます。アルドステロンを産生する腫瘍は非常に小さいものも珍しくなく、また副腎にはホルモンを産生しない腫瘍もよく出来ることから、副腎の形態を見るCT検査等ではこのパターン (病型) を正確に区別することはできず、手術を目指す場合の病型診断に必須の検査がAVSです。

■論文情報

タイトル: Adrenal venous sampling criteria for chemiluminescent enzyme immunoassay as a preferable alternative to radioimmunoassay in primary aldosteronism

著者: Kazuki Nakai, Yuya Tsurutani, Koki Irie, Kyoko Teruyama, Sachiko Suematsu, Seishi Matsui, Kohzoh Makita, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa

掲載誌: Endocrine Journal

DOI: 10.1507/endocrj.EJ23-0695

URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/71/5/71_EJ23-0695/_article/

■特記事項

本研究は、富士レビオ株式会社との共同研究として実施されました。

本件に関するお問い合わせ・取材のお問い合わせ

<研究に関するお問い合わせ>

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター 中井一貴

Tel 045-474-8111

E-mail knakai.spbc6aw9@gmail.com

<広報に関するお問い合わせ>

横浜労災病院 経営企画課

Tel 045-474-8111