

## 原発性アルドステロン症に対する ARR の検査特性(150831)

実習で、原発性アルドステロン症の患者を診たとのことで、診断に関する論文を学生と一緒に抄読した。

プライマリ・ケア医は疑わしい症例のスクリーニングを行うことになると思うが、重要な検査項目に ARR (Aldosterone to Renin Ratio) がある。その検査特性について調べてみた。

まずは日本高血圧学会と日本内分泌学会のガイドライン 1)2)などから基本的な事項を確認する。プライマリ・ケア医が行うスクリーニングに PAC 値やカプトプリル試験を含むかどうかの違いはありそうだが、基本的に ARR は最も重要な検査と言えそうだ。

- スクリーニング方法: 血漿レニン活性(PRA) (または血漿活性型レニン濃度: ARC) と血漿アルドステロン濃度(PAC) の比  $ARR > 200$  ( $PAC/ARC > 40$ ) をスクリーニングに用いるが、PRA 低値のみによる偽陽性を防ぐ必要があること、および  $PAC < 150\text{pg/mL}$  の PA も多数経験されていることを考慮して、 $PAC > 120\text{pg/mL}$  の場合を陽性と判断する。1)
- 測定値は採血条件に影響されるが、まずは 15 分から 30 分の座位後に測定し、陽性の場合は、より厳密な条件(早朝空腹時、約 30 分の安静臥床後)での再検査あるいは専門医への紹介を検討する。1)
- 降圧薬は偽陽性、偽陰性(表 13-4)を示すことがあるため、未治療時あるいは少なくとも 2 週間休薬後に測定するが、困難な場合には影響の少ない Ca 拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬またはヒドララジンに変更後に測定する。スピロラクトンは影響が大きく、2 か月以上の休薬を要する。血圧管理には十分に配慮し、降圧薬の中止や薬剤変更は利点とリスクを考慮して行う。原則として 1 回の測定で判断するが、種々の要因による変動を考慮して適宜再検査する。1)

表13-4 PAC, PRAおよびARRに及ぼす各種降圧薬の影響

	PAC	PRA	ARR
ACE阻害薬/ARB	↓	↑↑	↓*1
β遮断薬	↓	↓↓	↑*2
直接的レニン阻害薬	↓	↓↓	↑*2
Ca拮抗薬	→～↓	↑	↓*1,3
アルドステロン拮抗薬 サイアザイド系利尿薬	↑	↑↑	↓*1

\*1 偽陰性の可能性, \*2 偽陽性の可能性,  
\*3 ACE阻害薬, ARBと比較して影響は軽度

(参考文献 1 より引用)

- PAC の単位は pg/mL のほか、ng/dL で表示される場合があり、判定に注意する。1)
- The guideline for general practitioners recommends measurement of the plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) in all patients initially diagnosed as hypertensive without strictly restricting blood sampling conditions to screen them for PA. It then recommends either immediate referral of patients possibly with PA or performing the captopril-challenge test, if possible, and the referral of those more likely to have the disease to specialist medical facilities (Fig. 1). 2)

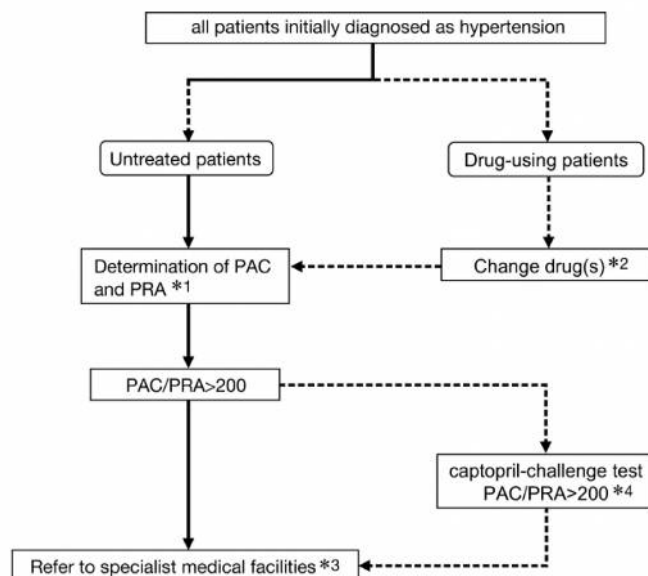


Fig. 1 Diagnostic procedures for primary aldosteronism (for general practitioners)  
Numerical numbers with asterisks indicate each explanation in detail, as described in the supplementary comments in the Text.

\*1: Blood may be sampled in the sitting position, but, if possible, it is better to sample blood after 30-minute bed rest.

1) PAC: Plasma aldosterone concentration (pg/mL)

(Pay attention to the unit: 10 times values in ng/dL are values in pg/mL)

2) PRA: Plasma renin activity (ng/mL/hr)

\*2: In patients using diuretics, MR antagonists or  $\beta$ -blockers, the PAC/PRA ratio should be determined after changing these drugs to other antihypertensive drugs while monitoring the blood pressure (Diuretics and MR antagonists should be withdrawn 6 weeks or longer, and  $\beta$ -blockers 2 weeks or longer, before measurement).

Other antihypertensive drugs include:

1) Budralazine (Buterazine®)

2)  $\alpha$ -blockers: Doxazosin (Cardenalin®), etc.

3) Ca channel blockers: Manidipine (Calslot®), controlled-release nifedipine (Adalat CR®), amlodipine (Amlodin®, Norvasc®), etc.

However, these drugs also affect the RAA system. It has been reported that Ca blockers may suppress the synthesis or action of aldosterone, possibly making the diagnosis of PA difficult.

(The above 3 classes of drug may be used in combination in patients with poorly controlled hypertension, with the exception of diuretics, MR antagonists, and  $\beta$ -blockers.)

\*4: Captopril-challenge test

1) Administration of 50mg captopril (four crushed 12.5-mg captopril (Captopril®) tablets, crushed)

2) Sampling of blood after 60 (90)-minute bed rest (or rest in the sitting position)

3) Evaluation: Judged to be positive with a PAC/PRA ratio >200 (or a PAC >120 pg/mL) after administration.

(参考文献 2 より引用)

文献 3 によると、ARR のカットオフを 236 pg/mL per ng/mL/h とすると、感度は 96.8%、特異度は 94.1%、陽性尤度比は 16.45、陰性尤度比は 0.03 となる。

ちなみに、ng/dl を pg/mL に換算するには、1000 を掛けて 100 で割ればいいので、全体では 10 を掛ければよいことになる。アルドステロンや ARR の単位を換算するときには 10 を掛けると覚えておく。

For screening a population of hypertensive outpatients, it would probably be most convenient to sample blood **in the morning after 30 min in the seated position**. Under this condition of testing, using a cutoff value of 23.6 ng/dl per ng/ml\_h will have a sensitivity and specificity of 96.8 and 94.1%, respectively, whereas a cutoff value of 66.9 ng/dl per ng/ml\_h yields sensitivity and

specificity levels of 64.5 and 100.0%, respectively. If the ARR value is less than 23.6 ng/dl per ng/ml<sub>h</sub>, clinicians can be assured that the likelihood of primary hyperaldosteronism is extremely low. On the other hand, if it is above 66.9 ng/dl per ng/ml<sub>h</sub>, the diagnosis of primary hyperaldosteronism can practically be considered established. For intermediate levels, the decision to perform additional investigations will have to depend on the clinical algorithm adopted by individual centers, based on knowledge of test characteristics as described in this study and availability of resources.

**TABLE 3.** Cutoff values corresponding to the highest accuracy (minimal false positive and false negative results) and sensitivity, specificity, positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios at these threshold values for ARR, aldosterone, and PRA under different test conditions

Parameter evaluated	Condition of blood sampling	Cutoff value with highest accuracy	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	LR+	LR-
ARR	0900 h recumbent	35.0	96.5 (87.9–99.5)	100.0 (81.3–100.0)	∞	0.04
ARR	1300 h ambulatory	13.1	96.5 (87.9–99.5)	88.9 (65.2–98.3)	8.68	0.04
ARR	Presaline (morning seated)	23.6	96.8 (83.2–99.5)	94.1 (71.2–99.0)	16.45	0.03
ARR	Postsaline	18.5	100.0 (88.7–100.0)	100.0 (80.3–100.0)	∞	0.00
Aldosterone	0900 h recumbent	11.9	93.0 (83.0–98.0)	77.8 (52.4–93.5)	4.18	0.09
Aldosterone	1300 h ambulatory	15.7	94.7 (85.4–98.8)	55.6 (30.8–78.4)	2.13	0.09
Aldosterone	Presaline (morning seated)	15.7	90.3 (74.2–97.8)	82.4 (56.6–96.0)	5.12	0.12
Aldosterone	Postsaline	5.1	100.0 (88.7–100.0)	76.5 (50.1–93.0)	4.25	0.00
PRA	0900 h recumbent	0.32	91.2 (80.7–97.1)	88.9 (65.2–98.3)	8.21	0.10
PRA	1300 h ambulatory	1.24	93.0 (83.0–98.0)	72.2 (46.5–90.2)	3.35	0.10
PRA	Presaline (morning seated)	0.72	90.3 (74.2–97.8)	88.2 (63.5–98.2)	7.68	0.11
PRA	Postsaline	0.33	93.5 (78.5–99.0)	82.4 (56.6–96.0)	5.30	0.08

Units for ARR, aldosterone, and PRA are ng/dl per ng/ml<sub>h</sub>, ng/dl, and ng/ml<sub>h</sub>, respectively. To convert aldosterone from ng/dl to pmol/liter or ARR from ng/dl per ng/ml<sub>h</sub> to pmol/liter per μg/liter<sub>h</sub>, multiply by 27.7.

(参考文献 3 より引用)

スクリーニングでは感度が高く、陰性尤度比が低い項目が使いやすい。カットオフが 200 pg/mL per ng/mL/h というのは悪くないカットオフなのだと思う。

#### 参考文献

1. 日本高血圧学会高血圧ガイドライン作成委員会.高血圧治療ガイドライン 2014,東京,ライフサイエンス出版株式会社,2014.
2. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A; Task Force Committee on Primary Aldosteronism, The Japan Endocrine Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J.* 2011;58(9):711–21. Epub 2011 Aug 9. PubMed PMID: 21828936.
3. Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FK, Ng CM, Kong AP. 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 Jan;90(1):72–8. Epub 2004 Oct 13. PubMed PMID: 15483077.