

レニン，アルドステロンの新規測定法と 原発性アルドステロン症診療への影響

市立札幌病院糖尿病・内分泌内科
和田 典男

はじめに

原発性アルドステロン症 (PA) は、高血圧患者の 5–10% を占める頻度の高い疾患であり、適切な診断を行うためにはレニン、アルドステロンの測定が正確で国内的にも国際的にも標準化されたものであることが望まれる。本邦では、長年に渡りレニンを間接的な測定法である血漿レニン活性 (PRA) によって検査し、アルドステロン測定には radioimmunoassay (RIA) が用いられていた。近年、本邦でも活性型レニン濃度 (ARC) およびアルドステロン濃度を測定する chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) のキットが開発、販売されるようになり、さらに 2021 年 3 月末をもってアルドステロン測定の RIA キットの供給が終了した。また 2021 年 10 月には日本内分泌学会の原発性アルドステロン症の診療ガイドラインが 5 年ぶりに改訂された。本稿ではレニン、アルドステロンの新規測定法の登場、特にアルドステロン測定の CLEIA への完全な移行、および新ガイドラインの判定基準が PA 診療にどのような影響を及ぼすのかについて解説したい。

1. CLEIA によるレニン，アルドステロンの測定

現在 3 種類の CLEIA キットが発売されている (表 1, 2)。いずれも同一の装置で活性型レニン濃度 (ARC) とアルドステロン濃度の測定が可能である。測定原理としては 1 種類のキットのアルドステロン測定がワンステップ競合法である以外はレニン、アルドステロンの測定はいずれも 2 ステップサンドイッチ法である。いずれのキットでも血清でも血漿でもレニン、アルドステロンの測定が可能である。また 2 種類のキットでは尿中アルドステロンの測定も可能である。血中アルドステロン濃度の測定範囲はいずれのキットも RIA より拡大し、低濃度の測定が可能になった。CLEIA ではアルドステロンに対するより特異的なモノクローナル抗体を用いることからアルドステロン以外のステロイドなどとの交差性が低く、後述するように RIA より低値を示す。血中レニン濃度の測定範囲も拡大し、従来の ARC 測定におい

て PRA と比較して低濃度の測定が困難であったという問題点が解消された。どのキットも遠心分離等の時間を含めても 1 時間以内には結果が判明するので診察前検査が可能である。

2. アルドステロン測定におけるキット間の互換性の検討

本邦においてレニン・アルドステロン測定の CLEIA キットは 2015 年に初めて発売された。この後に日本内分泌学会に設置されたアルドステロン測定の標準化委員会で RIA や CLEIA を含む 4 種類のキットのアルドステロン測定値の互換性が検討された。この時 designed comparison method (DCM) として LC-MS/MS の測定値が使用され、また LC-MS/MS や CLEIA の校正に使用されるアルドステロンの標準物質である certified reference material (CRM) が作成された。この検討では RIA キット (Spac-S[®]) と LC-MS/MS のアルドステロン濃度の測定値の回帰式は $RIA = 1.174 \times LC-MS/MS + 42.3$ (pg/mL) となり、RIA 測定値が特に低濃度領域で高値であることが示された¹⁾。

2020 年に再度行われた標準化委員会での検討では、現在使用可能となっている 3 種類の CLEIA キットも含めて血中アルドステロン濃度の測定値の互換性が検討された。この時の RIA と LC-MS/MS の測定値の回帰式は $RIA = 1.217 \times LC-MS/MS + 61.0$ (pg/mL) と両者の差がさらに大きくなった。また LC-MS/MS と CLEIA の測定値は近似した値であり CLEIA 測定値は RIA より明らかな低値となることが示された。また CLEIA キット間には測定値の差がほとんどないことも示された。標準化委員会の報告間で RIA と LC-MS/MS の測定値の回帰式が異なる理由として、RIA キットのロット間差、測定変動、抗体の反応性の違いのため RIA での測定には 25% の誤差が生じていることが挙げられた²⁾。

標準化委員会の検討とは別に CLEIA キットの性能を検討した論文が 2 編あり、それぞれ CLEIA, LC-MS/MS, RIA の相関が報告された^{3,4)}。さらに、各キットにはメーカー指定の CLEIA から RIA への換算式があり、検査会

表1 アルドステロン測定のためのCLEIAキット

商品名	ルミパルスプレストアルドステロン* ルミパルスアルドステロン**	アキュラシードアルドステロンS	データミナー CLアルドステロン
製造・販売	富士レビオ	富士フィルム和光純薬	リナレスメディカル
承認年月	2018年10月* 2019年9月**	2021年2月	2016年3月
測定原理	2ステップサンドイッチ法	2ステップサンドイッチ法	1ステップ競合法
標準物質	NMIJ CRM 6402-a	NMIJ 6402	—
測定可能検体	血清, 血漿, 尿	血清, 血漿	血清, 血漿, 尿
測定範囲(血漿)	4.0~2000.0 pg/mL* 7.9~2000.0 pg/mL**	4~3200 pg/mL	17.0~1600.0pg/mL
基準値(血漿)	3.0~82.1 pg/mL* 3.0~72.7pg/mL**	10.4~142.3 pg/mL	35.7~240 pg/mL (随時)

各キットの添付文書より筆者作成。CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay.

表2 レニン測定のためのCLEIAキット

	ルミパルスプレストレニン* ルミパルスレニン**	アキュラシードレニン	データミナー CLレニン
製造・販売	富士レビオ	富士フィルム和光純薬	ミナリスメディカル
承認年月	2018年10月* 2019年9月**	2015年5月	2016年2月
測定原理	2ステップサンドイッチ法	2ステップサンドイッチ法	2ステップサンドイッチ法
測定可能検体	血清, 血漿	血清, 血漿	血清, 血漿
測定範囲	0.20~2000.00 pg/mL* 0.20~2000.00 pg/mL**	0.5~500 pg/mL	0.6~1000pg/mL
基準値	2.21~39.49 pg/mL* 2.21~39.49 pg/mL**	3.2~36.3 pg/mL (随時)	3.2~36.3 pg/mL (随時)

各キットの添付文書より筆者作成。CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay.

社に測定を依頼するとCLEIAの測定値とメーカー指定の換算式によるRIA相当値の両方が報告される場合がある。

なおレニン測定においては、PRAとARCという異なる評価法の間での測定値の互換性を検討することになるが、単一のキットでのPRAとARCの相関の報告はあるものの³⁾、複数のキットでの互換性の検討は今後の課題である。

3. 日本内分泌学会の診療ガイドラインの改定

前回の「わが国における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」⁵⁾を5年ぶりに改定した日本内分泌学会の「原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021」では、アルドステロン測定法が変更され、CLEIAでは血漿アルドステロン濃度(PAC)がRIAより明らかに低値になることを反映し、ガイドラインにおけるスクリーニング、機能確認検査の判定基準が改定された(表3)。今回の改定におけるスクリーニング、機能確認検査の判定の特徴として、従来のアルドステロン・レニン比(ARR)のカットオフ値を維持した「陽性」と、RIAからCLEIAへの変更を受け、従来

のRIAでのカットオフ値に相当するCLEIAでのカットオフ値として「境界域」を設けたことである。「境界域」のカットオフ値はPACをRIAで測定した場合のカットオフ値と同等となる値と考えられ、「境界域」はCLEIA法でのカットオフ値が確立するまで暫定的に陽性とする領域と記載された。一方でスクリーニングの判定基準において従来のPAC(RIA) >120pg/mLという基準は、新ガイドラインでは「陽性」でも「境界域」でもPAC(CLEIA) ≥60pg/mLとされた。レニン測定をARCで行った場合従来のコンセンサス・ステートメントと同様ARC(pg/mL)はPRA(ng/mL/h)の5倍としてカットオフ値が設定されている。またスクリーニングや機能確認検査において「境界域」と判定された場合、患者のニーズや臨床所見(副腎腫瘍や低カリウム血症の有無)に基づき個別に検査や治療の計画を検討すると記載された⁶⁾。

4. 新規測定法、新ガイドラインの診療への影響

RIA測定値でのARR 200, PAC 120 pg/mLとCLEIA測定値でのARR 100, PAC 60 pg/mLが同等であるかどうかについては、RIAとCLEIAのPACの換算式に影

表3 原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021におけるスクリーニング、機能確認検査の判定基準の変更点

	コンセンサス・ステートメント2016 (アルドステロンをRIA法で測定)	ガイドライン2021 (アルドステロンをCLEIA法で測定)
スクリーニング (PRA使用)	ARR>200かつPAC>120pg/mL	陽性 ARR \geq 200かつPAC \geq 60 pg/mL 境界域 ARR100~200かつPAC \geq 60 pg/mL
(ARC使用)	ARR>40かつPAC>120 pg/mL	陽性 ARR \geq 40かつPAC \geq 60 pg/mL 境界域 ARR20~40かつPAC \geq 60 pg/mL
カプトプリル負荷試験 (PRA使用)	60分または90分後 ARR>200またはPAC>120pg/mL	陽性 60分または90分 ARR \geq 200 境界域 60分または90分 ARR100~200
(ARC使用)	60分または90分後 ARR>40またはPAC>120pg/mL	陽性 60分または90分 ARR \geq 40 境界域 60分または90分 ARR20~40
生理食塩水負荷試験	4時間後 PAC>60pg/mL	陽性 4時間後 PAC \geq 60pg/mL 境界域 4時間後 PAC12~60pg/mL
フロセミド立位負荷試験 (PRA使用)	2時間後 PRA<2.0ng/mL/h	2時間後 PRA<2.0ng/mL/h
(ARC使用)	2時間後 ARC<8.0pg/mL	2時間後 ARC<8.0pg/mL
経口食塩水負荷試験	尿中アルドステロン>8 μ g/日 (尿中Na>170mEq/日)	尿中アルドステロン>6 μ g/日 (尿中Na>170mEq/日)

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⁵⁾、原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021⁶⁾より引用。RIA, radioimmunoassay; CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; PRA, 血漿レニン活性; ARC, 活性型レニン濃度; ARR, アルドステロン・レニン比; PAC, 血漿アルドステロン濃度。

響される。RIAによるPAC 120 pg/mLは2016年の標準化委員会の回帰式でLC-MS/MS相当値に換算すると66.7 pg/mLとなるが、2020年の標準化委員会の回帰式で換算したLC-MS/MS相当値では48.5 pg/mLとなる。CLEIA測定値はLC-MS/MS測定値に近似し、換算式の種類によっては新ガイドラインのカットオフ値は「境界域」であっても厳しいものとなり、PA診断の感度は低下する可能性がある。またスクリーニングや機能確認検査において新ガイドラインの「陽性」と判定された症例に手術適応であるアルドステロン産生腺腫の多くが含まれると考えられる。

5. アルドステロン測定法に関する海外の動向

海外ではchemiluminescent immunoassay (CLIA)によるアルドステロンの測定が日本より早く始まっていた。RIAとCLIAによるPAC測定値を比較した論文では、CLIAのほうがRIAより測定値が低値であるとするもの^{7,8)}や、低濃度ではばらつきが大きいものの測定値には差がないとするもの⁹⁾がある。また海外の先進的な施設では、実臨床においてLC-MS/MSによるアルドステロンの測定が行われており、イムノアッセイ (CLIA)のPAC測定値はLC-MS/MS測定値より有意に高値であると報告されている点で本邦とは異なる^{10,11)}。LC-MS/MS測定値によるPAの診断を背景に、現在のスクリーニングにおけるARRやPACのカットオフ値では見逃しが多いという指摘もあり¹²⁾、今後国内、海外のPAのスクリーニング、機能確認検査の判定基準がどう変わっていくかが注目される。

終わりに

測定法の変更によるアルドステロン測定値の大きな変化や診療ガイドラインの改定が立て続けに起こったことで現在PA診療の現場は混乱が続いている。新ガイドラインの判定基準による診療の普及、CLEIA測定値でのエビデンスの蓄積、レニン測定におけるPRAとARCの互換性の検討などを通じて、現在暫定的対応というニュアンスが強い新しいガイドラインの判定基準を本格的なものとしていくことが望まれる。

引用文献

1. Nishikawa T, Omura M, Kawaguchi M, Takatsu A, Satoh F, Ito S, Kurihara I, Itoh H, Yanase T, Shibata H, Oki Y, Naruse M, Sakurai K, Sasamoto H, Kuwa K (2016) Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood. *Endocr J* 63, 1065-1080.
2. Nishikawa T, Satoh F, Takashi Y, Yanase T, Itoh H, Kurihara I, Shibata H, Oki Y, Naruse M, Sasamoto H, Kuwa K (2022) Comparison and commutability study between standardized liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS) and chemiluminescent enzyme immunoassay for aldosterone measurement in blood. *Endocr J* 69, 45-54.
3. Teruyama K, Naruse M, Tsuiki M, Kobayashi H (2022) Novel chemiluminescent immunoassay to measure plasma aldosterone and plasma active renin concentrations for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 36, 77-85.
4. Ozeki Y, Tanimura Y, Nagai S, Nomura T, Kinoshita M, Shibata K, Matsuda N, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, Shibata H (2021) De-

- velopment of a new chemiluminescent enzyme immunoassay using a two-step sandwich method for measuring aldosterone concentrations. *Diagnostics (Basel)* 11, 433.
5. 日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会編 (2016) ー日本内分泌学会臨床重要課題ー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. 日内泌誌92, suppl.
 6. 日本内分泌学会「原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水準向上」委員会編 (2021) 日本内分泌学会臨床重要課題 原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021. 日内泌誌97, suppl.
 7. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Lucchiari M, Tetti M, Rabbia F, Mengozzi G, Williams T, Veglio F, Mulatero P (2016) Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism. *J Hypertens* 34, 920-927.
 8. Uhrova J, Benakova H, Vanickova Z, Zima T (2021) Comparison of the chemiluminescence immunoassay LIAISON® with the radioimmunoassay for aldosterone and renin measurement. *Prague Med Rep* 122, 80-95.
 9. Pizzolo F, Salvagno G, Cocco C, Zorzi F, Castagna A, Bertolone L, Morandini F, Lippi G, Olivieri O (2017) Fully automated chemiluminescence vs RIA aldosterone assay in primary aldosteronism work-up. *J H Hypertens* 31, 826-830.
 10. Thuzar M, Young K, Ahmed AH, Ward G, Wolley M, Guo Z, Gordon RD, McWhinney BC, Ungerer JP, Stowasser M (2020) Diagnosis of primary aldosteronism by seated saline suppression test-variability between immunoassay and HPLC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab* 105, e477-e488.
 11. Eisenhofer G, Kurlbaum M, Peitzsch M, Constantinescu G, Remde H, Schulze M, Kaden D, Müller LM, Fuss CT, Kunz S, Kołodziejczyk-Kruk S, Gruber S, Prejbisz A, Beuschlein F, Williams TA, Reincke MLenders JWM, Bidlingmaier M (2022) The saline infusion test for primary aldosteronism: implications of immunoassay inaccuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 107, e2027-e2036
 12. Nicholas Yozamp, Gregory L. Hundemer, Marwan Moussa, Jonathan Underhill, Tali Fudim, Barry Sacks, Anand Vaidya (2021) Intraindividual variability of aldosterone concentrations in primary aldosteronism; Implications for case detection. *Hypertens* 77, 891-899.