腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後に、 アルドステロン自律分泌が消失した一例

兵庫医科大学 糖尿病内分泌・免疫内科学¹⁾ 同 精神科神経科²⁾ 同 上部消化管外科³⁾

玉井 宏介¹⁾ 森本 晶子¹⁾ 木俣 米一¹⁾ 八木千佐子¹⁾ 角谷 美樹¹⁾
松尾 俊宏¹⁾ 三好 晶雄¹⁾ 角谷 学¹⁾ 吉村 知穂²⁾ 倉橋 康典³⁾
篠原 尚³⁾ 小山 英則¹⁾

まえがき

肥満は脂肪組織が過剰に蓄積することによって、様々な代謝異常(耐糖能異常、脂質異常症、高血圧など)を引き起こすことが知られている。特に、日本人では皮下脂肪の蓄積が相対的に少なく、内臓脂肪や脂肪組織以外に脂肪が蓄積する異所性脂肪が蓄積しやすいことから、軽度の肥満でも代謝異常を併発しやすいとされている。本邦での肥満患者は増加傾向にあり、適切な体重管理が重要な課題となっている。また、二次性高血圧の代表疾患である原発性アルドステロン症(PA)においても、その病態に肥満が関与する可能性が報告されており、肥満の合併の有無は PA の診断・治療において考慮すべき因子と考えられる。体重管理としては食事・運動療法が大前提となるが、高度肥満症に対しては外科手術の有効性が報告されている¹⁾。我々は、外科手術による肥満の是正により塩化ナトリウム負荷に対するアルドステロン自律分泌の消失を確認した一例を経験したので報告する。

1. 症 例

【患者】49 歳女性

【主訴】高度肥満症

【既往歴 / 併存疾患】脂質異常症

【家族歴】父；高血圧、糖尿病 母；狭心症

父方祖父；脳梗塞

肥満の家族歴なし

【生活歴】喫煙；Post (20 本×27 年)、飲酒；なし

【現病歴】

X 年に近医で高度肥満(体重 95.4kg、BMI 35.5kg/m²)の精査を受けた際に、低レニン性高アルドステロン血症(PRA 0.6ng/ml/hr、PAC 188pg/ml)を指摘された。高血圧の既往はなく、低 K 血症、副腎腫瘍の合併は認めなかった。機能検査においては、カプトプリル負荷試験および立位フロセミド負荷試験は陰性であったが、生食負荷試験は陽性(負荷後 PAC 76.9pg/ml)を示したことから(表 1)、PA として抗アルドステロン薬(スピロノラクトン 25mg/ 日)が開始された。肥満については原発性肥満の診断で食事・運動療法が開始されたが、効果が乏しかったため、X + 1 年に当院へ紹介された。

【入院時現症】

身長 165cm、体重 96.5kg、BMI35.4kg/m²、腹囲 109cm、意識清明、血圧 125/69mmHg、脈拍 62/ 分整、体温 36.5℃、甲状腺腫大なし、頸動脈雑音なし、胸部聴診上異常なし、腹部膨満・軟、両側前脛部・足背に浮腫あり、両側足背動脈・後脛骨動脈触知あり

【常用薬】スピロノラクトン 25mg/ 日、アムロジン 5mg/ 日、アゾセミド 15mg/ 日

【入院時検査所見】

脂質異常症(LDL-C 145mg/dl、TG 184mg/dl)と耐糖能異常(75gOGTT(120 分値)170mg/dl)を認めた(表 2)。また、二次性肥満を疑う所見は認めなかった。

表 1. 内分泌学的検査所見

※抗アルドステロン薬投与前date		カプトプリル 負荷試験			立位フロセミド 負荷試験	
【血液】		Pre	60M	90M	Pre	2H
PRA	0.6 ng/ml/hr					
PAC	188 pg/ml	PRA	0.7	0.8	0.7	0.7
【善尿】		PAC	158	133	95.8	144
Aldosterone	11 µg/day	ARR	225.7	166.3	136.9	629

【血液】※当院紹介時date					
TSH	0.663 µU/ml	GH	<0.03 ng/ml	DHEA-S	117 µg/dl
Free T ₄	1.13 ng/dl	IGF-1	134 ng/ml		

ACTH・Cortisol日内変動			デキサメタゾン抑制試験	
	8時	16時	23時	1mg
ACTH	19.3	17.9	7.3	<2.0
cortisol	7.03	3.00	1.30	0.28

表 2. 検査所見

【血算】					
WBC	7510 /μl	LDH	216 U/l	Total-cho	225 mg/dl
RBC	482 ×10 ⁴ /μl	ALP	218 U/l	TG	184 mg/dl
Hb	14.8 g/dl	CK	147 U/l	HDL-cho	43 mg/dl
Hct	44.3 %	BUN	12 mg/dl	LDL-cho	145 mg/dl
Plt	36.8 ×10 ⁴ /μl	CRE	0.70 mg/dl	FPG	98 mg/dl
		eGFR	70 ml/min /1.73m ²	HbA1c	5.6 %
【生化学】					
TP	6.7 g/dl	Na	139 mmol/l	CPR	2.26 ng/ml
Alb	4.1 g/dl	K	4.7 mmol/l	IRI	11.2 μU/ml
T-Bil	0.6 mg/dl	Cl	102 mmol/l	75gOGTT120分値	170 mg/dl
AST	36 U/l	cCa	8.7 mg/dl	【尿】	
ALT	55 U/l	IP	3.3 mg/dl	Alb指数	4.6 mg/g・Cre
γGTP	41 U/l	CRP	0.14 mg/dl		

【腹部 CT】

脂肪肝および脾臓の脂肪変性を認めた。副腎に明らかな腫大や腫瘍病変は認めなかった。著明な内臓脂肪の蓄

積(内臓脂肪面積 168.87cm²)を認めた。

【アプノモニター検査】

AHI(無呼吸低呼吸指数) 11.2

【臨床経過】

図1. 治療経過

減量手術の適応基準①18～65歳の原発性肥満、②6ヵ月以上の内科治療で有意な体重減少および肥満関連合併症(糖尿病、高血圧、脂質異常症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群)の改善が得られない、③高度肥満症(BMI ≥ 35 kg/m²)※2016年4月版)を満たすことから、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(LSG)を施行した。その後、体重は速やかに減少していき、術後1年の時点で、体重64.6kg(-30.7kg/年、体重減少率31.8%、超過体重減少率107.7%)、BMI 24kg/m²、内臓脂肪面積25.6cm²(-87.1cm²/年)と体重および内臓脂肪量の著明な改善が得られた。同時期にアルドステロンの自律分泌能の再評価を行ったところ、生食負荷試験は陰性化(負荷後PAC 51pg/ml(図1))しており、アルドステロンの自律分泌は消失していると判断した。血圧管理については、アムロジン5mg/日のみで良好なコントロールを得られていたため、同量を継続とした。

2. 考 察

アルドステロンと肥満の関連については、以前より様々な報告がなされている。本態性高血圧(Essential Hypertension; EHT)においてPACとBMIが正相関すること²⁾や、メタボリックシンドローム(MetS)の合併率がEHT 44.8%に対してPA 56.8%と有意に高い³⁾といった肥満関連指標との相関が報告されている。近年では、Karashimaらより、年齢や血圧などが同じEHTとPAでは体重やBMIにおける差は認めなかったが、腹囲と内臓脂肪量がPAで有意に高値であったとの報告がある⁴⁾。また、OhnoらはPAを特発性アルドステロン症(Idiopathic Hyperaldosteronism; IHA)およびアルドステロン産生腫瘍(Aldosterone producing adenoma; APA)で区別して、年齢や血圧を同じとしたEHTとの比較検討を行っている。この検討における肥満(BMI ≥ 25 kg/m²)合併率は、EHTとAPAで差は認めなかったのに対

してEHTとIHAではIHAが有意に高値であった。更に、IHAとAPAの比較においてはBMIと肥満合併率がIHAで有意に高値を示したことから、IHAの病因に肥満が関与している可能性が考えられている⁵⁾。

肥満は、アルドステロンとの関連以外にも糖尿病をはじめとした様々な代謝異常を引き起こす。体重管理としては食事・運動療法が大前提となるが、高度肥満症では奏功しない例が多く、結果的に肥満関連合併症の進行によって患者のADLが損なわれることがある。このような背景から、高度肥満症に対する有効な治療法として外科手術が注目されている。手術は①摂食制限と②摂食制限+吸収制限の2種類に大別され、本邦では平成26年に①を主体としたLSGが保険収載されている。LSGは胃の大弯側を切除することで、摂食を制限し減量効果をもたらす。効果としては②主体の腹腔鏡下ルーワイ胃バイパス術(LRYGB)に及ばないものの(術後1年の体重減少率33%、超過BMI減少率83%)、LSGにおいても体重減少率28%、超過BMI減少率72%と良好な成績が報告されている¹⁾。減量と共に、糖尿病をはじめとする様々な代謝異常の改善が報告されており、本邦のLSGにおける糖尿病の寛解率は84.6%と非常に高い。また、肥満・摂食行動の是正は高血圧に対しても有効であり、その寛解率は66%と報告されている(表3)。

表3. 腹腔鏡下スリーブ胃切除(LSG)の効果¹⁾一部改訂

	症例数	罹患率	完全寛解	部分寛解	改善	不変
2型糖尿病	65	0.36 (65/183)	76.9% (50/65)	7.7% (5/65)	13.9% (9/65)	1.5% (1/65)
高血圧	97	0.53 (97/183)	39.2% (38/97)	26.8% (26/97)	16.5% (16/97)	17.5% (17/97)
脂質異常症	94	0.51 (94/183)	62.8% (59/94)	-	10.6% (10/94)	26.6% (25/94)

●2型糖尿病
完全寛解:薬物療法なしでFBG<100mg/dl and HbA1c<6%
部分寛解:薬物療法なしでFBG100-125mg/dl and HbA1c 6-6.4%
改善:薬の減量 or FBGとHbA1cの改善

●高血圧
完全寛解:降圧薬なしでBP<120/80mmHg
部分寛解:降圧薬なしでBP120-140/80-89mmHg
改善:降圧薬の減量 or 血圧の改善

●脂質異常症
完全寛解:薬物療法なしでLDL<130mg/dl
(HDL $\geq$ 40mg/dl, T-cho<240mg/dl, TG<150mg/dl)

肥満の是正が高血圧に対して有効であることは明白であるが、アルドステロンの自律分泌がどのように関連しているかについては明らかとはなっていない。脂肪細胞から分泌されるレプチン、アディポネクチンにより副腎からのアルドステロン合成が促進されるとの報告⁶⁾から、内臓脂肪の関与が想定されているが、確証には至っていない。

本症例は、肥満の是正により、塩化ナトリウム負荷に対するアルドステロンの自律分泌の消失を認めており、大変興味深い。副腎静脈サンプリングを施行していないため、PAの病型診断はできていないが、肥満がIHAの発症に関与している可能性を臨床的に示唆する貴重な症例ではないかと考え、ここに報告した。

結 語

LSGによる肥満の是正により塩化ナトリウム負荷に対するアルドステロン自律分泌の消失を確認した一例を経験した。肥満がアルドステロン自律分泌に関与していることを示唆する貴重な症例と考えられ、病態解明のためにも更なる症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) Hidenori Haruta, Kazunori Kasama, Masayuki Ohta, Akira Sasaki, Hiroshi Yamamoto, Yasuhiro Miyazaki, Takashi Oshiro, Takeshi Naitoh, Yoshinori Hosoya, Takeshi Togawa, Yosuke Seki, Alan Kawai Lefor, Toru Tani. Long-Term Outcomes of Bariatric and Metabolic Surgery in Japan: Result of a Multi-Institutional Survey. *Obes Surg.* 2017; 27: 754-62.
- 2) Francesco Fallo, Franco Veglio, Chiara Bertello, Nicoletta Sonino, Paolo Della Mea, Mario Ermani, Franco Rabbia, Giovanni Federspil, Paolo Mulatero. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 454-9.
- 3) Gregor Hanslik, Henri Wallaschofski, Anna Dietz, Anna Riestler, Martin Reincke, Bruno Allolio, Katharina Lang, Ivo Quack, Lars C Rump, Holger S Willenberg, Felix Beuschlein, Marcus Quinkler, Anke Hannemann, participants of the German Conn's Registry. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(5): 665-75.
- 4) Shigehiro Karashima, Takashi Yoneda, Mitsuhiro Kometani, Masashi Ohe, Shunsuke Mori, Toshitaka Sawamura, Kenji Furukawa, Takashi Seta, Masakazu Yamagishi, Yoshiyu Takeda. *Hypertens Res.* 2016; 39(3): 133-7.
- 5) Youichi Ohno, Masakatsu Sone, Nobuya Inagaki, Toshinari Yamasaki, Osamu Ogawa, Yoshiyu Takeda, Isao Kurihara, Hironobu Umakoshi, Takamasa Ichijo, Takuyuki Katabami, Norio Wada, Yoshihiro Ogawa, Takanobu Yoshimoto, Junji Kawashima, Minemori Watanabe, Yuichi Matsuda, Hiroki Kobayashi, Hirotaka Shibata, Shozo Miyauchi, Kohei Kamemura, Tomikazu Fukuoka, Koichi Yamamoto, Michio Otsuki, Tomoko Suzuki, and Mitsuhide Naruse, for the JPAS Study Group. Obesity as a Key Factor Underlying Idiopathic Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103: 4456-64.
- 6) Aurelia Nguyen Dinh Cat, Malou Friederich-Persson, Anna White and Rhian M Touyz. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrin.* 2016; 57: F7-21.