慢性腎不全を合併した原発性アルドステロン症の治療経験

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

中 田 瑛 浩, 片 山 喬

Therapeutic Experience of Primary Aldosteronism Associated with Chronic Renal Failure

Teruhiro NAKADA and Takashi KATAYAMA

Department of Urology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical & Pharmaceutical University,
Toyama, Japan

A 58-year-old man with primary aldosteronism associated with chronic renal failure was treated with CAPD, oral administrations of Trilostane and furosemide. No adverse clinical or laboratory response could be attributed to these combination therapies. After subsequent removal of aldosterone-producing adenoma from left adrenal gland, his clinical symptoms were slightly improved. This case, still received CAPD treatment, is a unique presentation for primary aldosteronism without showing suppressed plasma renin activity.

緒 言

慢性腎不全と原発性アルドステロン症の合併はきわめて少なく、その手術例はさらに稀である¹²⁾。一方、続発性アルドステロン症と腎不全が合併し、それに対して外科的処置を施行した症例も少ないと推測されている¹⁴⁾。著者らは腎不全による続発性アルドステロン症に原発性アルドステロン症が合併したと推測される症例を経験したので、その複雑な臨床症状と検査成績、治療成績をここに述べる。

症 例

患者は58歳の男性で生花店を営んでいる。家族歴に特記すべきことはない。既往歴として1958年、腸チフスに罹患したのみである。1974年4月、検診にて高血圧を指摘されたがそのまま放置していた。1978年1月、嘔気、胸部不快感が生じ黒部市民病院内科に入院、高血圧症、慢性腎不全、うつ血清心不全を指摘され薬物療法を受けた。上記症状は約1ヵ月間の入院治療により軽快したので退院した。その後さらに6ヵ月間の通院加療を続けていたが、自覚症状がないため放置するようになった。1981年10月、頭痛・胸部圧迫感・嘔気・冷汗が生じたため某市民病院内科に入院、慢性腎不全に対し腹膜灌流、フロセミド投与を受けた後、1982年8月18日、富山医科薬科大学泌尿器科に入院した。

患者は身長160cm, 体重51kg。栄養中等度。肝・脾・腎を触知しない。右下腹部に腹膜灌流用の Tenckhoff チューブが留置されている。血圧218/118mmHg。脈拍72/分, 整。上腹部に異常脈管音を聴取しない。

検査成績: 尿所見; 淡黄色, pH 6, タンパク (±) ~ (++)、ケトン体 (-)、ウロビリノーゲン (±)、ビリルビン (-)、沈渣中に赤血球, 白血球を認めず。血液一般; 白血球数 $6300/\text{mm}^3$, 赤血球数 $366 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 11.2g/dl, ヘマトクリット 35%, MCV $96 \mu^3$, MCH 30.6pg, MCHC 32%, 血小板数 $20.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液化学; 総タンパク 6.3g/dl, アルブミン 3.5g/dl, A/G 1.25, LDH 152 IU, GOT 31KU, GPT 14KU, γ -GTP 15 IU, Al-p 6.0KAU, ZTT 12.0U, TTT 6.1 U, T-Bili 0.4mg/dl, D-Bili 0.2mg/dl, Ch-E 0.65 Δ pH, T-Chol 196mg/dl, TG 98 mg/dl, Na 140mEq/L, K 3.8mEq/L, Cl 105mEq/L, Ca 9.2mg/dl, P 4.9mg/dl, BUN 75 mg/dl, Cr 6.7mg/dl, 尿酸 9.8mg/dl, アミラーゼ 224 S. U., CPK 61 I. U., 血清梅毒反応 陰性。PSP; 7.3% (15分), 7.9% (30分), 14.0% (60分), 21.5% (120分)。24時間尿浸透圧; 292mOsm/L。GFR 17ml/min。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (5g 食塩摂取下); PRA 1.9ng/m l/hr, 血漿アルドステロン 47ng/dl, アンジオテンシン I 148 pg/ml, 血漿アンジオテンシン II 36pg/ml, 尿中アルドステロン排泄量 2.2 μ g/日, 尿中 Na/K 4.0。カテコラミン系; 尿中エピネフリン 4 μ g/日, 尿中ノルエピネフリン 41 μ g/日, 尿中 VMA 2mg/日, 尿中 5-HIAA 1.4 mg/日, 尿中 17-OHCS 2.7mg/日, 尿中 17-KS 4.6mg/日。動脈血ガス分析; pH 7.36, HCO_3^- 20.4 と軽度のアシドーシスを示した。レノグラムで両側腎機能の低下が著しく (Fig. 1), レノシンチグラムでは萎縮した両腎へのアイソトープの集積が認められた (Fig. 2)。副腎シンチグラムでは左副腎に一致したアイソトープの著しい集積が認められた (Fig. 3)。

Fig. 1. Renogram in this patient. There is both accumulation and excretion of ^{131}I -Hippuran in each kidney, but the excretory fall is barely perceptible.

Fig. 2. ^{99m}Tc -DMSA imaging demonstrates small bilateral kidneys with insufficient radioactive material.

Fig. 3. Scintillation scanning of the adrenal gland in this patient. There is an increased uptake of the radioactive ^{75}Se -Scintardren in the left adrenal gland, but almost negligible incorporation of radioactive material in the right side.

以上の成績より慢性腎不全を合併した左副腎腫瘍による原発性アルドステロン症と診断した。

患者の希望により血液透析は施行せず indwelling catheter を用いた持続腹膜灌流を続け、フロセミド 20mg/日をそのまま経口投与させるとともに Trilostane 240mg/日、ついで 360mg/日を約 1 ヶ月間投与した。これらの治療により尿量、GFR、BUN、血清クレアチニン、尿浸透圧に大きな変動はなかったが、尿中 Na/K は 6.2 と軽度上昇、血漿アルドステロン値は 29ng/dl とほぼ 30% 減少し、PRA は 2.6ng/ml/hr と約 14% 上昇した。血圧はいぜんとして高血圧であったが 198~200/118~120mmHg とわずかに下降傾向を示した。1982 年 9 月 17 日、全身麻酔下にて腰部斜切開により左副腎腫瘍を剔除するとともに、左腎に針生検術を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍は $3 \times 3.5 \times 3.5$ cm 大，重量10gで，被膜は薄い線維性で，断面は黄金色の密な組織より成っていた（Fig. 4）。組織学的に見るに腫瘍は腺腫で，その大部分は脂肪顆粒を有する明るい胞体の clear type cell より成り，核に大・小不同も散見した。一部に compact type cell, intermediate-type cell も混在した。これらの腫瘍細胞間には膠原線維を含む線維性組織が入りこんでいた（Fig. 5）。clear type cell を電子顕微鏡的に見ると，大・小ささまざまな lipid vacuole より成り，その表面は endoplasmic reticulum により被われていた（Fig. 6）。腎には動脈硬化が見られ，糸球体の硝子化も顕著であった（Fig. 7）。

Fig. 4. A gross appearance of removed adrenal specimen, weighing 10 g and measuring $3 \times 3 \times 3.5$ cm in size, revealed a round encapsulated tumor with a golden-yellow cross section.

Fig. 5. A microscopic appearance of removed adrenal tumor. An adenoma was predominantly composed of large clear lipid-laden cells with some nuclear pleomorphism. The tumor cells were separated by a fine fibrovascular connective tissue (Elastic and Van Gieson's stain, $\times 200$).

Fig. 6. Tumor cells possessed some ultrastructural peculiar features such as huge lipid vacuoles in the cytoplasm, mitochondria with tubulolamellar cristae and organellae scattered among vacuoles (Double-stained with uranyl acetate and lead citrate, $\times 10,000$).

Fig. 7. Renal biopsied specimen showed crowding of small or hyalinized glomeruli with focal tubular atrophy and arteriosclerotic lesions (HE stain, $\times 200$).

術後経過： 術後の創部治癒は順調で、腹膜灌流も何らの支障なく継続した。尿量は900～1850 ml/日と変動し、BUN もほぼこれに平行して変化したが、GFR、血清クレアチニン値はほとんど術前と同レベルであった。術後、フロセミドの経口投与は継続したが、Trilostane 投与は中止した。尿中 Na/K は Trilostane 投与前より高レベルであったが、手術により大きく変動はしなかった。血漿アルドステロン値は術後約50日間はそれほど変動しなかったが、その後、緩徐に下向傾向を示した。PRA はゆるやかな上・下動を示しつつ、術後40日以降は2～3 ng/dl/hr とほぼ安定し、アンジオテンシン I・II も PRA に順じた変動を示した。血圧は術後、軽度ながら下降した (Fig. 8)。1982年12月13日、患者は退院し、現在、通院にて腹膜灌流を1～2回/週の頻度で行っている。

Fig. 8. Effects of adrenal surgery (AX), CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) (solid triangle), furosemide and Trilostane on urinary Na^+/K^+ , serum K, plasma aldosterone, PRA, plasma angiotensin I, plasma angiotensin II and blood pressure (BP).

Fig. 9.

Scintillation scanning of the adrenal gland 7 months after removal of the left adrenal tumor. Postsurgical adrenal remnant of the left side and almost normal appearance of the right adrenal gland are demonstrated by the adrenal scanning. No tumorous radiopharmaceuticals on both glands.

血圧、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は退院時とほぼ同レベルであるが、心悸亢進、胸部苦悶感などの症状は消失している。

1983年4月、副腎腺腫の残存の可能性を考慮し、副腎シンチグラフィーを施行したが、左側残存副腎と右側副腎に一致したアイソトープの集積が得られるのみで腫瘍陰影は認められなかった。(Fig. 9)。さらに、患者を仰臥位に保ったまま腹膜灌流の直前・直後で血漿アルドステロン濃度を測定した。灌流直前の血漿アルドステロン濃度は24, 28ng/dlであったが、灌流終了直後のそれは41, 45ng/dlと上昇した。

考 察

本症例のごとく、慢性腎不全に原発性アルドステロン症が合併した例は稀である。これらの重篤な病態のうち、いずれが先行して生じたかは興味を引くが、前者の肉眼的・病理組織学的所見を見る限り、その発症は古いと推測されるし、後者も、腫瘍の大きさより見て、新しい病変とは考え難い。かりに前者が先行したと仮定すると、慢性腎不全に高レニン血症が併発する症例はそれほど高頻度ではないが存在する⁴⁾。そのような際にはレニンが副腎皮質球状層を刺激して副腎皮質に自律性を有する腺腫が発生しても不思議ではない。また悪性高血圧に高レニン血症が併発しても副腎皮質球状層は刺激を受けて皮質に過形成ないし小結節が生じ、やがて腺腫も生じ、その結果、レニンを抑制するといういわゆる三次性アルドステロン症¹⁰⁾の可能性も否定できない。

一方、後者の発症が先行したと仮定すると、一般に原発性アルドステロン症では高血圧性血管病変は強くないと見做されているものの³⁾、腎に血管病変を惹起することも報告されており、そのような腎に炎症(多くの場合、腎炎)が生じれば腎不全が起こっても当然である。自験例がいずれのパターンに属する病態より生じたかは、本症例の初診時期が比較的最近のため不明である。本症例ではPRAの抑制が認められず、Connの提唱した原発性アルドステロン症の生化学的診断規準を満足していなかったが、副腎皮質スキャニング、副腎静脈血中のアルドステロン濃度の測定により終局的に診断し得たのは幸いであった。

アルドステロンはACTH、NaおよびK代謝、アンジオテンシンIIの影響を強く受けることが知られている^{5) 6)}。本症例における高アルドステロン血症が、副腎皮質腫瘍除去により完全に軽快しない理由はいくつか考えられる。第一に、副腎皮質腺腫、とくに核医学検査などでは識別不能なtiny adenomaが残存している。第二に、高血圧性血管病変が強く、輸入動脈内の血流量が減少してレニン分泌が亢進し、二次性アルドステロン症となっている。第三に、腎不全のため細胞外K濃度が上昇してアルドステロン分泌を刺激するなどである。著者らは十分、surgical approachを行って腺腫を剔除したが、きわめて小さな腺腫を見落とした可能性は否定できない。また、術式が腰部斜切開であったため反対側の副腎は探索しておらず、第一の可能性は否定できない。自験例においては終始レニンは抑制されておらず、腎の病理学的所見より第二の可能性はきわめて高い。最後の可能性であるが、アルドステロン濃度を変えるにはほんのわずかな血清K値の変化で十分であり⁸⁾、たとえ血清K値に変動を与えない程度の微量のK投与でも血漿アルドステロン値は上昇することが知られている²⁾。自験例のごとき腎不全ではたえずKの蓄積があるため、この影響も無視できない。すなわち、自験例はprimary and secondary hyperaldosteronismの可能性も否定できない。

しかしながら術後約7ヵ月間を経過した検索では、副腎皮質スキャニングで副腎腫瘍は抽出されず(Fig. 9)、腹膜灌流の施行により血漿アルドステロン濃度はほぼ1.6~1.7倍に増加した。きわめ

て小さなアルドステロン分泌腫瘍は副腎スキャンで発見されないこともあるが，そのような腫瘍を除けば腺腫の残存は考え難い。腎不全患者に対する透析療法の影響は複雑で，血漿アルドステロン濃度の変化も一様ではないが¹⁰，副腎疾患のない腎不全患者に対する isokalemic dialysis では血漿アルドステロン濃度は上昇することが報告されており⁷⁾，これら核医学的，内分泌学的検索結果より，自験例では術後，腺腫は残存しないと推測される。

さて Trilostane は副腎の 3β -hydroxysteroid dehydrogenase を inhibit する薬剤である^{13) 15)}。本剤は鉱質コルチコイドのみならず，糖質コルチコイドの合成も抑制するので，クッシング症候群の治療にも用いられるようになった⁹⁾。自験例は本剤を投与し，アルドステロニズムを多少ではあるが軽減してから，外科的に腺腫を剔除するという使用法で成功したといえよう。本剤はステロイドの converting enzyme の inhibitor であり，抗腫瘍作用はないので，副腎皮質腫瘍に起因する副腎皮質疾患の根治療法として投与するのは不適切と著者らは考えている。動物実験において，本剤は経口投与でその約85%が吸収される¹⁾。臓器内分布で副腎が高値を示すのは当然としても，肝にも副腎の約80%の高濃度の薬剤が検出され，腎・肺にも肝の約1/2の本剤が検出されている¹⁾。これらの臓器に対する本剤の影響はあまり検討されておらず，本剤の投与例の選択・投与方法などには慎重な検討が必要であろう。

Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) はそれほど腹膜炎の合併症をおこすことなく，簡便に施行でき，蛋白の漏出も少なく，血液透析と異なり machine に直結されるための精神的抑圧からも解放されるため，最近，急速に普及しつつある¹¹⁾。CAPD 療法はその治療効率からみても血液透析に及ばず，限界がある。自験例では患者の希望を重視して本法を施行したが，蛋白の漏出もなく良好な経過を辿った。われわれは CAPD 療法で不都合な事態が生じたなら，ただちに血液透析に変更する方針で手術を行ったが，そのような状態に至らなかった。自験例では，腺腫剔除により臨床症状が多少軽快したとはいえ，多くの問題があり，長期間 follow-up する予定である。

結 語

58歳の慢性腎不全，原発性アルドステロン症を合併した男子患者に，CAPD 療法，Trilostane・フロセミド投与を施行し，臨床症状の改善をみてから，左側副腎皮質腺腫を剔除した。術後，アルドステロニズム，臨床症状の十分な改善は得られず，CAPD 療法を継続中である。自験例の病態について概説し，若干の文献的考察を加えた。

本症の治療に御協力頂いた辻 博先生（黒部市民病院内科），水村泰治助教授（富山医科薬科大学第2内科），高田正信講師（同大学 第2内科）に深謝いたします。本研究の一部は文部省科学研究費（腎性高血圧症の昇圧および高血圧維持に関する研究）および千代田生命健康開発事業団第29回社会事業助成（血管収縮蛋白の高血圧に与える影響）の援助を受けた。

文 献

- 1) Baker, J.F., Bezinger, D., Chalecki, B.W., Clemans, S., Fritz, A., O'Melia, P.E., Sjargel, L. and Edelson, J.: Disposition of Trilostane in the rat and monkey. Arch. int. Pharmacodyn., 243: 4-16, 1980.
- 2) Birkhauser, M., Gaillard, R., Riondel, A.M., Scholer, D., Vallton, M.B. and Müller, A.F.: Effects of volume expansion by hyperosmolar and hyperosmotic solution under constant infusion of angiotensin II on plasma aldosterone in man

- and its counterbalance by potassium administration. *Europ. J. Clin. Invest.*, 3: 307–316, 1973.
- 3) Freiss, J.B., Beevers, D.G., Brown, J.J., Davies, D.L., Fraser, R., Lever, A.F., Mason, P., Neville, A.M. and Robertson, J.I.S.: Clinical, biochemical and pathological features of low-renin (“primary”) hyperaldosteronism. *Am. Heart J.*, 95: 375–388, 1978.
- 4) Franklin, S.S.: Hypertension, in *Current Nephrology*, vol. 1, edited by Gonick, H.C., Pinecliff Medical Publishing Co., Pacific Palisades, 203–228, 1977.
- 5) Fraser, R., Brown, J.J., Lever, A.F., Mason, P.A. and Robertson, J.I.S.: Control of aldosterone secretion. *Clin. Sci.*, 56: 389–399, 1979.
- 6) Ganguly, A., Luetscher, J.A. and Weinberger, M.H.: Primary aldosteronism: effects of inhibition of ACTH and potassium administration. *Clin. Exp. Hypertension*, A5(1): 135–154, 1983.
- 7) Henrich, W.L., Katz, F.H., Molinoff, P.B. and Schrier, R.W.: Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Internat.*, 12: 279–284, 1977.
- 8) Himathongkam, T., Dluhy, R.G. and Williams, G.H.: Potassium-aldosterone-renin interrelations. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 41: 153–159, 1975.
- 9) Komanicky, P., Spark, R.F. and Melby, J.C.: Treatment of Cushing’s syndrome with Trilostane (Win 24540), a inhibitor of adrenal steroid biosynthesis. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 47: 1042–1051, 1978.
- 10) McAllister, R.G., Van Way, III, C.W., Dayani, K., Anderson, W.J., Temple, E., Michelakis, A.M., Coppage, Jr. W.S. and Oates, J.A.: Malignant hypertension: effect of therapy on renin and aldosterone. *Circ. Res.*, 28–29 (Suppl. II): 160–173, 1971.
- 11) Nolph, K.D., Sorkin, M., Rubin, J., Arfania, D., Prowant, B., Fruto, L. and Kennedy, D.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis: three-year experience at one center. *Ann. Intern. Med.*, 92: 609–613, 1980.
- 12) 小花光夫, 早川 裕, 東 冬彦, 入交昭一朗, 藤森一平, 水渡 哲史, 斉藤敏明, 福田純也, 近藤和興, 猿田享男, 加藤暎一: 慢性腎不全と併存した原発性アルドステロン症の1手術例. *日腎誌*, 22: 51–58, 1980.
- 13) Potts, G.O., Creange, J.E., Harding, H.R. and Schane, H.P.: Trilostane, an orally active inhibition of steroid biosynthesis. *Steroids*, 32: 257–267, 1978.
- 14) 坂田隆造, 伴 敏彦, 松田光彦, 西脇 登, 曾根田 純一, 高 欽沢, 西村和修, 平田和男: 開心術後の続発性アルドステロン症—とくに術後の腎前性腎不全との関連において—. *胸部外科*, 35: 41–45, 1982.
- 15) Schane, H.P., Potts, G.O. and Creange, J.E.: Inhibition of ovarian, placental, and adrenal steroidogenesis in the rhesus monkey by Trilostane. *Fert. and Steril.*, 32: 464–467, 1979.
- 16) Weidmann, P., Maxwell, M.H., DeLima, J., Hirsch, D. and Franklin, S.S.: Control of aldosterone responsiveness in terminal renal failure. *Kidney Internat.*, 7: 351–359, 1975.

(受付日: 58. 3. 2)