症例から学ぶ

原発性アルドステロン症

周東 祐仁

日本医科大学内科学第3教室

Primary Aldosteronism

Yujin Shuto

Department of Medicine, Nippon Medical School

原発性アルドステロン症 (PA) は、1955 年 Conn によって発見された疾患で、副腎皮質におけるミネラルコルチコイドのアルドステロンの過剰分泌によって引き起こされる症候群である。病型としては、アルドステロン産生腺腫 (adenomatous primary aldosteronism: APA) によるものが最も多く、PA 全体の 80% 以上を占める。これ以外に、特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA)、副腎癌、グルココルチコイド奏功性アルドステロン症 (glucocorticoid-remediable aldosteronism: GRA) などがある。PA はいわゆる 2 次性高血圧の中では最も頻度が高く、その頻度は全高血圧患者の 1% 以下であるといわれていた。近年、PA の全高血圧患者における頻度に関し、10% 前後と非常に高率であるとの報告がなされるようになり、注目を浴びている。この中には、微小の APA が多く含まれていると考えられる。本稿では、APA の 1 症例を紹介する。

【症 例】

51 歳、男性。高血圧および糖尿病のため、近医に通院していた。高血圧は 15 年前より、糖尿病は 2 年前より指摘されている。低カリウム血症および血漿レニン活性の低値を認めたため、精査加療目的にて当科に紹介となった。

既往歴：高血圧と糖尿病以外に特記すべき事はない。

家族歴：父親および母親に高血圧を認める。

【身体所見】

身長 170 cm、体重 92 kg、BMI 31.8、血圧 (右) 168/84 (左) 170/82、胸腹部聴打診上異常所見なし。四肢に浮腫を認めず。眼底所見：両眼ともに Scheie H1S1。

【一般検査所見】

尿検査：蛋白 (+)、糖 (-)、ケトン (-)、潜血

(-)、尿中 Na 154 mEq/day、尿中 K 59.6 mEq/day、尿中 Cl 176 mEq/day。

血算：WBC 7500/mm³、RBC 434 × 10⁴/mm³、Hb 14.0 g/dl、Ht 40.8%、Plt 37.4 × 10⁴/mm³

血液生化学：GOT 19 IU/l、GPT 20 IU/l、LDH 325 IU/l、ALP 94 IU/l、γ-GTP 38 IU/l、T-Bil 0.8 mg/dl、T-Cho 216 mg/dl、TG 323 mg/dl、Na 144 mEq/l、K 3.1 mEq/l、Cl 102 mEq/l、BUN 18.9 mg/dl、Cr 0.97 mg/dl、TP 7.6 g/dl、Alb 4.5 g/dl、血糖 145 mg/dl、HbA1c 4.9%。

胸部 X 線：心陰影の拡大を認める (CTR 59%)。

心電図：左室肥大を認める。U 波は認めない。

(ポイント 1)

PA の症状は、頭痛、筋力低下、脱力感など K の欠乏や高血圧に基づくもので、特徴的なものはない。従来、低 K 血症が原発性アルドステロン症を疑う最初のきっかけとされてきたが、近年正常 K 血症の PA も多いと報告されている。実際に、少なくとも 20% のアルドステロン症患者の血清 K 値は正常範囲下限近くの値を示しているという報告もある。また食塩の摂取制限をすると、遠位尿細管へまわる Na⁺量が減るため K⁺排泄量が低下し低 K 血症が現れにくくなってしまう。低 K 血症に対して K 補給が行われていないにもかかわらず、尿中の K 排泄が 30 mEq/day 以上ある場合は、PA を示唆する重要な所見である。

【内分泌検査】

血漿レニン活性 (PRA) 0.6 ng/ml/h、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 20 ng/dl、コルチゾール 12.5 mg/dl、ACTH 24 pg/ml。

フロセド立位負荷試験 (表 1)

カプトプリル試験 (表 2)

(ポイント 2)

理想的には、すべての高血圧患者に対して一度は、PRA と PAC を測定し PA をスクリーニングすること

表1 フロセミド立位負荷試験：レニンの反応なし

	0	120 min
PRA(ng/ml/h)	0.8	0.8
PAQ(ng/dl)	18	22

表2 カプトプリル試験：レニンの反応なし

	0	60 min	120 min
PRA(ng/ml/h)	0.3	0.2	0.3
PAQ(ng/dl)	11	11	8.5

図1 副腎CT. 左副腎に約1.5 cmの腫瘍を認める(矢印). 造影効果は正常副腎よりは弱い.

が重要である. PA では PRA が低値であることがポイントとなる. また, PAC(ng/dl)と PRA(ng/ml/h)の比(PAC/PRA)を計算すると, 正常では10以下であることが多いが, PA では20以上となり鑑別ができる. 以上の検査にて PA が疑われれば, さらにレニンの刺激試験(フロセミド立位負荷試験, カプトプリル試験など)を行う. フロセミド立位負荷試験は外来でも施行可能な検査で, 安静臥床の後, フロセミド 40 mg を静注, その後2時間立位とし, 投与前後で PRA と PAC を測定する. 正常人では負荷後の PRA が前値の2倍以上(ただし絶対値が 1.0 ng/ml/h 未満の場合は前値の2倍となっても無反応とする)となる. 本症例ではレニンは無反応であった.

【副腎CT】

左副腎に約1.5 cmの腫瘍を認める(図1)

【¹³¹I アドステロール副腎シンチグラム】

明らかな左右差を認めない(図2)

【副腎静脈サンプリング】

アルドステロン/コルチゾール比は, 左副腎静脈が5.78であるのに対して, 右副腎静脈は1.03であり下大静脈と同程度であった.

図2 デキサメサゾン抑制下¹³¹I アドステロール副腎シンチグラム. 矢印は左右の副腎への取り込みを示している. 取り込みに明らかな左右差を認めない.

図3 腫瘍の肉眼所見. 腺腫の断面はきれいな黄色である. 枠で示した範囲が腫瘍部分である.

図4 腫瘍の組織像(HE染色). 腺腫の大部分はリポイドに富む明調な細胞から成っている.

(ポイント3)

内分泌検査で APA が疑われる場合には画像検査が必要となる. APA の腺腫は小さいものも多く, 副腎CTを行う場合には, 5 mm 以下の thin slice で撮影する必要がある. 実際本症例でも, 他院で施行した CT では腫瘍は確認できなかった. デキサメサゾン抑制下

での副腎シンチグラムは、腺腫では集積がみられ有用な検査であるが、本症例のように微小な腺腫では検出できないことも多い。したがって副腎 CT や¹³¹I アドステロール副腎シンチグラムで検出できなくても、腺腫の存在を否定することはできない。このような場合に、APA の局在診断のため副腎静脈サンプリングが必要となる。本症例では、副腎 CT にて左副腎に小さな腫瘍を認めたが、シンチグラムでは左右差を認めず、確定診断をつけるため、副腎静脈のサンプリングを行った。サンプリングの際には PAC の左右差だけでなく、アルドステロン/コルチゾール比を求めて比較することが重要である。本症例では、アルドステロン/コルチゾール比は、左副腎静脈が右副腎静脈に比べて 5 倍以上と明らかな左右差を認めた。

【経過】

以上の所見から、左副腎腺腫による PA と診断した。第 2 外科にて、後腹膜アプローチによる左副腎腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は大きさ 11×8 mm で、黄色調を呈する副腎皮質腺腫であった(図 3)。組織は、大部分がリポイドに富む明調な細胞から成っていた(図 4)。

(ポイント 4)

PA の診断が確定し、局在診断により APA の存在が

明らかになった場合は、外科的治療による病側副腎の摘出が根本治療となる。最近では腹腔鏡下副腎摘出術も行われている。術前に、スピロノラクトンなどを用いて内科的に血清 K 濃度と血圧を正常化させておくことが重要である。術後は血清 K 濃度は正常化するが、高血圧は改善しないことも多い。持続性高血圧の原因としては、臓器障害が考えられ、診断までの経過が長い症例に多い。術前のスピロノラクトン反応性が術後の血圧予後予測に有用だといわれている。本症例でも、術後血清 K 濃度は正常化した。高血圧は持続しており、降圧剤の投与を行っている。

診断のポイント：原発性アルドステロン症は決してまれな疾患ではない。高血圧症の患者を診たら一度は、血漿レニンとアルドステロン値を測定し、低レニン血症(PRA < 1.0 ng/ml/h)を認めた場合は、専門医にコンサルトすることが重要である。

(受付：2001 年 7 月 6 日)

(受理：2001 年 8 月 7 日)

トピックス・用語解説

CpG モチーフ (CpG motif)

哺乳類の免疫系は微生物 DNA に含まれる CpG motif (5'-CG-3') を持った塩基配列を認識して活性化される。この塩基の免疫活性作用は C のメチル化によって失われる。微生物 DNA ではこの配列は 16 塩基で 1 つ出現しているが、哺乳類 DNA ではこの塩基配列の出現頻度は低く、また出現してもメチル化されているため自己の免疫を活性化することはない。実際には 5'-AACGTT-3', 5'-GACGTC-3', 5'-AGCGCT-3' などが immunostimulatory sequence (ISS) と呼ばれ、ヒトに対する応用が始まっている。アレルギーの分野ではこの CpG motif を用いて抗原と組み合わせた免疫療法(減感作療法)の試験が欧米で行われ、通常の免疫療法より効果が高かった報告がなされている。本来の使用方法は細菌由来のプラスミドをベクターとして使用する遺伝子治療であるが、アレルギーでは免疫疾患という利点を生かした別の方法論での可能性が高まっている。

(耳鼻咽喉科学 大久保公裕)