特発性アルドステロン症の1家系

東北大学医学部第二内科

色川 伸夫[◇] 阿部 圭志 保嶋 実
桜井 豊 伊藤 徹 千葉 知
斉藤敬太郎 大塚 庸一 吉永 馨

A CASE OF FAMILIAL IDIOPATHIC HYPERALDOSTERONISM

Nobuo IROKAWA, MD, Keishi ABE, MD, Minoru YASUJIMA, MD, Yutaka SAKURAI, MD,
Toru ITO, MD, Satoru CHIBA, MD, Keitaro SAITO, MD, Yoichi OTSUKA, MD,
and Kaoru YOSHINAGA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru Yoshinaga, MD)

概要 症例は17才の女で、3年前に高血圧を指摘され、その後、手足にしびれ感や脱力発作を繰返すようになり、精査のために入院した。入院時血圧は190/120mmHgでCushing病様症状を認めず、外性器に異常なく、二次性徴の発現も正常で、月経は順調(初潮12才)であつた。cortisolは正常、renin分泌は抑制され、血漿aldosterone濃度は高値を示し、又、低K血漿が認められた。dexamethasone投与にも血圧の降下は認められずglucocorticoid responsive aldosteronism、あるいは既知の酵素欠損症は否定された。右副腎腺腫を疑い右副腎を全摘出したが、腺腫は認められなかつた。術後、血圧は正常化せず、血漿aldosterone濃度も高値であつた。摘出副腎のaldosterone含量が高値であつたことより、反対側副腎の腺腫の存在は否定され、又、組織学的にも副腎皮質の過形成を認めた。これらの結果より、本症は特発性aldosterone症と診断された。本例の家族歴をみると、母方を介した、いとこ、同胞11人中、本例を含めて副腎摘出を行ない、組織学的にも特発性aldosterone症と診断されたもの2例、renin分泌の抑制、高aldosterone血症、低K血症等を認め特発性aldosterone症の疑いが濃厚であるもの2例、計4例に本症を認め、本症が家族的に発生していると考えられた。

緒 言

原発性aldosterone症は1955年にConn¹⁾により初めて報告された疾患で、その後、数多くの報告がなされている。しかし、臨床症状および検査成績が同一でありながら、副腎皮質に腺腫を認めず、両側副腎皮質の過形成によるいわゆる特発性aldosterone症が報告されるようになり、その発生原因あるいは副腎腺腫による原発性aldosterone症との鑑別診断が問題となつて来ている。著者らは血漿renin活性の抑制、高aldosterone血症を副腎皮質

の過形成を伴つた、いわゆる特発性aldosterone症の1例を経験した。本症が家族的に発生していると考えられる成績が家族の検索より得られたので報告する。

症 例

患者： 17才、看護婦。

主訴： 高血圧、脱力発作。

家族歴： 高血圧あり、血族結婚はない。

既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和49年春、頭痛があり、学校の保健室で血圧の測定をうけ、初めて高血圧を指摘された(180/90mmHg)。その後降圧剤を服用してい

〔昭和52年6月10日 第92回東北地方会推薦〕

たが、血圧はコントロール出来なかつた。昭和50年11月に手足にしびれや脱力発作を繰返すようになった。夜間尿は2〜3回であつた。昭和51年3月に釜石市民病院を受診し、精査のために東北大学第二内科に入院した。

入院時現症：身長152cm、体重54kg、骨格中等度、顔貌正常、色素沈着はなく、中心性肥満、多毛、痤瘡、皮膚線条などのCushing様症状を認

めず。外性器に異常なく、二次性徴の発現も正常。月経は順調（初潮12才）。血圧は190/120mmHgと高く、上下肢および左右差なし。脈拍は整、胸部聴打診では心濁音界は正常で、心音は清、肝、脾、腎は触知せず。背部、腹部に血管雑音を聴取せず。浮腫なし。Chvostek徴候やTrousseau徴候なく、その他、神経学的に異常を認めなかつた。

一般検査成績（表1）：血沈は正常、軽度の貧血あり。尿蛋白は陽性で、尿沈査所見で赤血球が6〜8コ/GF、白血球が8〜10コ/GFで、gram陰性桿菌を認め、蛋白尿は尿路感染によるものと考えられた。腎機能は正常、肝機能、血清蛋白に異常を認めず。血清電解質では血清Kが2.7mEq/lと低値。血液ガス分析では代謝性alkalosisは認めず。心電図では左室肥大Ⅱ度（Sokolowの分類²⁾）で、U波を認めた。心胸比は51%。眼底はK-WI度。静脈性腎盂造影に異常を認めなかつた。

内分泌検査（表2）：尿中17-OHCSは6.0mg/日、尿中17-KSは13mg/日と正常。dexamethasone抑制試験ではcortisolが6.2μg/dlからdexamethasone 1mg投与で、1.7μg/dl、8mgで0.5μg/dlと抑制

表1. 入院時一般検査成績

血沈	1時間 6mm	2時間 20mm
末梢血液		
赤血球	384×10 ⁴ /mm ³	
Ht	34%	
Hb	10g/dl	
白血球	5,400/mm ³	
白血球分画	正常	
尿		
蛋白	(+)	
糖	(-)	
性状	酸性	
ウロビリノーゲン	(-)	
沈渣	赤血球 6〜8/GF	
	白血球 8〜10/GF	
	Gram 陰性桿菌 (+)	
腎機能検査		
PSP (15分値)	30%	
Ccr	117ml/min	
尿素窒素	15.8mg/dl	
血清検査		
肝機能検査		
黄疸指数	4	
ZTT	7.0	
TTT	3.2	
GOT	12	
GPt	8	
Alk-P-ase	3	
LDH	190	
血清総蛋白	6.7g/dl	
アルブミン	67.0%	
α ₁ -グロブリン	2.8%	
α ₂ -グロブリン	7.1%	
β-グロブリン	9.6%	
γ-グロブリン	13.3%	
血清電解質		
Na	144 mEq/l	
K	2.7mEq/l	
Cl	107 mEq/l	
血液ガス分析		
pH	7.39	
Pco ₂	38.0mmHg	
BE	-1.3mEq/l	
HCO ₃ ⁻	23.4mEq/l	
Po ₂	93.6mmHg	
胸部 X-P	大動脈弓および心陰影の異常なし。	
	心胸比 51%	
EKG	左室肥大Ⅱ度 (Sokolow), U波 (+)	
眼底	K-WI度	

表2. 内分泌検査成績

これらの結果より Cushing 症候群は否定された。

1) 尿中 17-OHCS	6.0 mg/日
2) 尿中 17-KS	13.0 mg/日
3) dexamethasone 抑制試験	cortisol
前	6.2 μg/dl
dexamethasone 1mg 投与後	1.7 μg/dl
dexamethasone 8mg 投与後	0.5 μg/dl

表3. 血漿renin活性と血漿aldosterone濃度

血漿 renin 活性は抑制され、血漿 aldosterone 濃度は高値であった。

血漿 renin 活性

- 1) 安静時: trace
 - 2) lasix (60mg) 負荷: 立位120分負荷後 trace
 - 3) 三者負荷 (hydrochlorothiazide 75 mg, 無塩食, spironolactone 400 mg):

安静	9 ng/ml
立位 120分	13.6 ng/ml
 - 4) 分腎レニン活性: 左右いずれも低値
- 血漿 aldosterone 濃度 36.4 ng/dl

され、Cushing症候群は否定された。

Renin-angiotensin-aldosterone系の検査(表3, 図1): 血漿renin活性は安静時およびfurosemide 60mg静注後2時間立位負荷後もきわめて低値を示した。無塩食とspironolactone 400mg, hydrochlorothiazide 75mgを3日間投与したのち、2時間立位を加えるrenin分泌刺激試験(三者負荷)を行なった。図1に原発性aldosterone症の本刺激法による抑制の範囲を示した。本症の三者負荷後の安静時renin活性が25ng/ml以下、立位120分後のrenin活性が50ng/ml以下をその範囲とした³⁾。本例の負荷後安静時のrenin活性は9ng/ml, 立位120分後が13.6ng/mlとrenin活性は抑制されていた。一方、

図3. 腹部大静脈血の血漿aldosterone濃度。静脈血aldosterone濃度に左右差は認められなかった。

血漿aldosterone濃度は36.4ng/dlと高値を示した。

Dexamethason投与の検討(図2): 図は術前の経過を示したものである。dexamethasone 1.5mgを4日間、2mgを8日間の投与を行なった。投与前の血圧の平均は収縮期177mmHg, 拡張期110mmHg, 平均血圧132mmHgであつたのに対して、投与後では収縮期185mmHg, 拡張期124mmHg, 平均血圧144mmHgと血圧の降下は認められず、glucocorticoid responsive aldosteronism⁴⁾は否定された。

副腎皮質の局在性の検討: 選択的に左右別に副腎静脈からの採血が出来ず、副腎静脈と思われる部位で採血を行ない、血漿aldosterone濃度を測定し、その結果を図3に示した。右副腎静脈と思われる部位では201ng/dl, 左副腎静脈と思われる部位では197ng/dlと左右差は得られなかった。

副腎scintigraphyはdexamethasone 2mg投与のもとで行なつた。副腎scintigramを図4に示す。右側に取り込みが多く認められ、右副腎腺腫が疑われた。

以上の臨床症状および検査成績より原発性aldosterone症と診断し、副腎scintigramより右副腎の腺腫が疑われ手術を施行した。腺腫は確認されなかったが、右副腎を全摘出した。術後、血圧は正常化せず、血漿renin活性は抑制されており、血漿aldosterone濃度は術後2カ月目で22.5ng/mlと変わらず高値であつた。

図1. 三者負荷(無塩食, spironolactone 400mg, hydrochlorothiazide 75mg)後の血漿renin活性。強力なrenin分泌刺激に対しても、renin分泌は著明に抑制されていた。shadow部分は原発性アルドステロン症の反応域を示す。

図2. 経過表、とくにdexamethasone投与の検討。Dexamethasone投与にて血圧の降下は認められなかった。

図4. 副腎scintigram (本例). 右副腎に取り込みが多く認められ, 右副腎腺腫が疑われた。

摘出副腎の組織aldosterone含量: 反対側副腎に腺腫が存在するか, 否かを検討するために摘出副腎の組織中aldosterone含量を測定した. 正常副腎のaldosterone含量は20~120ng/g tissue, 原発性aldosterone症の腺腫の組織含量は1000~7200 ng/g tissueであった. 本例の摘出副腎のaldosterone含量は腺腫と同様に4400ng/g tissueと高値であった. このことより, 対側副腎に腺腫の存在することは否定的である (小島元子未発表データ).

副腎steroid hormoneの分析 (図5): 血中各種steroidのbasal levelはprogesterone, DOC, 18-OH-DOCおよびaldosteroneはすべて分泌増加

図5. Steroid hormoneの分析. これらの結果より既知の酵素欠損は否定された. () 内は正常値を示す.

が認められた. また, 17- α -hydroxy progesteroneは増加していたが, cortisolは正常範囲で, 17- α -hydroxylase deficiencyは否定された. また, aldosteroneが高値であったことより11- β -hydroxylase deficiencyも否定された. これらの結果より既知の酵素欠損症は否定された.

摘出副腎の組織学的検討 (図6): 右副腎は5×4cm, 4.6gとほぼ正常範囲の外観を呈し, 割面では最大2.5×3×5mmの結節を含くめ, 数々の小さな黄色結節を認め, 又, 中心静脈の周囲が黄色となっていた. 肉眼的に黄色にみえた中心部分では球状帯から束状帯外層にかけて, やや過形成

図6. 摘出副腎の組織像 (本例). 結節状過形成を示した.

図 7. 家系図. 母方を介したいとこ11人中特発性aldosterone症と診断されたもの2例, その疑いが濃厚であるもの2例を認めた.

表 4. 家族の検査成績

症例	年齢	性	血圧 mmHg	血清K mEq/l	PRA ng/ml	PAC ng/dl
本例	17	女	190/120	2.7	抑制↓	36.4
1	27	女	高血圧			
2	22	女	188/122	2.9	抑制↓	35.7
3	23	男	180/120	2.8	抑制↓	29.4
4	19	男	高血圧	低K		

の傾向を示した. 結節部分は皮質が深層よりに位置し, 明らかな結節状過形成で, 被膜はなく, 周囲との境も明確でなく, lipidに富む明細胞からなる束状帯細胞で, 質的には外層の性格を示した.

家族歴の検討: 図7と表4に家族歴とその検査成績を示した.

同胞は6人で, 女性4人中3人に高血圧を認め, とくに症例2の22才の姉は血圧が188/122mmHgと著明な高血圧を認め, 血清Kは2.9mEq/lと低K血症で, 血漿renin活性は抑制され, 血漿aldosterone濃度は35.7ng/mlと高値であつた. また, 母方のいとこにあたる症例3は血圧が180/120mmHgと高血圧があり, 血清Kは2.8mEq/lと低K血症を認めた. 又, renin分泌の抑制に関しては図1に示す如く, 無塩食, spironolactone 400mg, hydrochlorothiazide 75mgを3日間負荷する分泌刺激に対しても著明に抑制されていた. 血漿aldosterone濃度は29.4ng/mlと高値であり, 又, 副腎scintigramより右副腎腺腫が疑われた. しかし, 腫瘍は認められず, 両側副腎の亜全摘を施行し, 組織学的にも, 両側副腎皮質の過形成を認め, 特発性aldosterone症と診断された. また, その弟も高血圧と低K血

症があり, 某病院にて原発性aldosterone症を疑われ検査中である. このように母方を介した, いとこ11人中, 特発性aldosterone症と診断が確定しているもの2例, その疑いが濃厚であるもの2例, 計4例に認められ, 本症が家族的に発生していると考えられた.

考 案

原発性aldosterone症は1955年にConn¹⁾によりはじめて報告された疾患で, 副腎皮質に発生した腺腫から過剰にaldosteroneが産生分泌され, その結果, 高血圧と電解質異常を来す. しかし, その後, 臨床症状や検査成績が同様でありながら, 副腎に孤立性腺腫を認めず, 両側副腎皮質に過形成を認める症例が報告されており, 報告者により, その呼称はまちまちで, pseudo-primary aldosteronism⁵⁾, non-tumorous primary aldosteronism⁶⁾, idiopathic adrenal hyperplasia⁷⁾等と称されているが, Liddleの命名にしたがつてidiopathic hyperaldosteronism⁸⁾ (特発性aldosterone症)と称する場合が多い.

副腎腺腫による原発性aldosterone症といわゆるidiopathic hyperaldosteronismとを鑑別することは診断ならびに治療上重要なことである.

Conn⁹⁾は, ¹³¹I-19-cholesterolによる副腎scintigramで, 原発性aldosterone症では腺腫部に一致して放射能の集中像がみられ, これに対して, 特発性aldosterone症では左右差のみられない場合が多く, dexamethasone投与下でこれを行なうと両側副腎とも集積像がみられなくなるので, 両者の鑑別が可能であるとした. 本例はdexamethasone投与下で, ¹³¹I-19-cholesterolを用いた副腎scintigraphyを行なつたところ, 右側に¹³¹Iの取り込みを認め, 腺腫の存在が強く疑われた. しかし, 手術により腺腫は認められず, 組織学的にも過形成を認め, 摘出側の副腎皮質のaldosterone含量が高値で, 反対側の腺腫の存在が否定されたことより, 本例の場合はdexamethasone投与下においても腺腫との鑑別が困難であつた. 又, 原発性aldosterone症や特発性aldosterone症は共にrenin分泌の抑

制があるが、その抑制の程度に差があり、過形成例は腺腫例に比し抑制の程度は軽く、明らかな差を認めたとの報告がある¹⁰⁾。しかし、著者らの経験した症例はいずれも著明なrenin分泌の抑制を認め、又、無塩食、hydrochlorothiazide 75 mg, spironolactone 400mgを3日間投与する強力なrenin分泌刺激に対しても著明な抑制を示し、腺腫例と過形成例とを鑑別することは出来なかつた。又、aldosterone濃度は腺腫例に比し過形成例で有意に低いとの報告¹¹⁾もあるが、本症例はいずれも血漿aldosterone濃度が著明に高値で腺腫例と差を認めなかつた。又、左右の副腎静脈血中のaldosterone濃度を測定することは有用な鑑別法で、著しい左右差を認めれば、高値を示す側に腺腫があると診断出来る。しかし、本検査法は採血に技術的煩雑さと難しさがあり、本例も左右別に副腎静脈から採血することが出来なかつた。又、腺腫例であつても、後腹腔腔気体注入法による副腎のX線断層写真で腫瘍陰影を示すことは希であり、副腎静脈造影、副腎動脈造影によつても腫瘍陰影が常に明確に出るとは限らない。このように、形態学的ならびに内分泌学的にも両者を鑑別することは困難であつた。しかし、副腎を摘出するか、しないかは術後の管理を含めて重要な問題であり、有効でかつ、簡便な鑑別法の開発が必要であらう。

最近、原発性aldosterone症と特発性aldosterone症における血漿aldosterone濃度の日内変動や、起立等の刺激に対する反応の違いが検討され、報告されている。それによると腺腫例には日内変動を認めるが、過形成例には日内変動を認めないという報告¹¹⁾もあるが、両者共にcortisolと同様の日内変動を認めるとの報告¹²⁾もある。又、起立試験を加えたとき、腺腫例はこれに反応しないのに対して過形成例は反応し、aldosterone濃度は上昇するという^{11)~13)}。本例にかんしては日内変動、起立による変動は検討していないが、病態解明にも鑑別診断にも、今後検討されてよい課題であらう。

治療法においては内科的に行なう方法、外科的に副腎摘出を行なう方法がある。副腎摘出が血圧降下に対して有効であつたとするもの、無効であつたとするものがあり、一定でない。副腎を摘出することは術後の管理に問題がないわけではない。Liddle¹⁴⁾は摘出副腎に腺腫を認めなかつたとき、他側の全摘出は生涯補充療法を必要とするため避けるべきで、2分の1摘出にとどめ、治療効果が認められないときは内科的療法を行なうべきであると述べている。本例は1側副腎摘出を行なつたが、明らかな血圧の降下は得られなかつた。しかし、他側の摘出に関しては前述の術後の補充療法の問題や、血圧が降下するという確証がなく、内科的に経過観察を行なつている。

本例は前述したように、母方を介したいとこ11人中、特発性aldosterone症と診断が確定しているもの2例、その疑いが濃厚であるもの2例、計4例に認められ、本症が家族的に発生していると考えられる。Connは23才以下に発生した過形成によるaldosterone症9例を報告し、これをcongenital aldosteronismと仮称し、成人に発生する過形成によるaldosterone症をacquired aldosteronismとして対比させ報告している¹⁵⁾。これによると、congenital aldosteronismでは既往歴を幼児期までにさかのぼることが出来、副腎の全摘あるいは亜全摘により血圧の改善を認め、acquired aldosteronismと明らかに相違しているとしている。これらの症例は酵素欠損あるいはglucocorticoid responsive aldosteronismを否定されていないが興味深い報告である。本邦においても、熊谷らはアンケートで集積された原発性aldosterone症307例中に25才以下の過形成によるaldosterone症が10例含まれており、これらの症例に検討を加えて報告している¹⁶⁾。うち1例は酵素欠損あるいはglucocorticoid responsive aldosteronismが考えられるが、他の症例は酵素欠損やglucocorticoid responsive aldosteronismは否定してよいと考えられる。これらの症例のなかに3才、13才、15才と若年であり、副腎摘出あるいはspironolactoneの投与にも降圧を認

めない症例が含まれており、本例と同様になんらかの先天的素因が関与しているのではないかと考えられる。

家族的に発生する高血圧のなかにLiddle症候群¹⁷⁾があるが、本症候群では血漿aldosterone濃度が低値を示すので、本症候群は否定される。1966年、Sutherlandら⁴⁾は高血圧、低K血症、aldosterone高値およびrenin活性の抑制を認め、酵素欠損を認めない父子例を報告しており、これらの症例にdexamethasoneを投与したところ、血圧の降下を認めたという。また、Giebink¹⁸⁾もglucocorticoid responsive aldosteronismの兄弟例を報告している。本例はglucocorticoidに降圧を認めず、これらの症例とは異なる。

著者らの調べた範囲では腺腫を伴った原発性aldosterone症や、いわゆる特発性aldosterone症が家族的に発生しているという報告はない。本例は酵素欠損やglucocorticoid responsive aldosteronismは否定され、いわゆる特発性aldosterone症と診断され、本症が家族的に発生していることより、若年者の特発性aldosterone症の解明になんらかの示唆を与えるものと考えている。

謝辞 稿を終るにあたり内分泌学および組織学的検索に御協力いただいた東北大学第二病理学教室 小島元子先生、国立仙台病院研究検査科 増田高行先生に謝意を表します。

文 献

- 1) Conn JW: Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab clin Med* 45: 6, 1955.
- 2) Sokolow M and Perloff D: The prognosis of essential hypertension treated conservatively. *Circulation* 23: 697, 1961.
- 3) 色川伸夫, 他: 原発性 aldosterone 症における Renin 分泌刺激試験. *日腎誌*: 341, 1976.
- 4) Sutherland JA, et al: Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Canad Med Ass J* 95: 1109, 1966.
- 5) Barer L, et al: Pseudo-primary aldosteronism. An entity distinct from true primary aldosteronism. *Circ Res* 26 & 27 (Suppl I): 203, 1970.
- 6) Salti S, et al: Non-tumorous "primary" Aldosteronism: II Type not relieved by glucocorticoid. *Canad Med Ass J* 101: 11, 1969.
- 7) Luetscher JA, et al: Preoperative differentiation of adrenal adenoma from idiopathic adrenal hyperplasia in primary aldosteronism. *Circ Res* 34 & 35 (Suppl I): 175, 1974.
- 8) Laragh JH, et al: Secondary aldosteronism and reduced plasma renin in hypertensive disease. *Trans Ass Amer Phys* 80: 168, 1967.
- 9) Conn JE, et al: The dexamethasone-modified adrenal scintiscan in hyporeninemic aldosteronism (tumor versus hyperplasia). A comparison with adrenal venography and adrenal venous aldosterone. *J Lab clin Med* 88: 841, 1976.
- 10) Stockigt JR, et al: Determination of plasma renin concentration by angiotensin I immunoassay, diagnostic import of precise measurement of subnormal renin in hyperaldosteronism. *Circ Res* 28 (Suppl II): 175, 1971.
- 11) Mantero F, et al: Aldosterone regulation in primary aldosteronism: Differences between adenoma and bilateral hyperplasia. *Clin Sci Mol Med* 51: 329, 1976.
- 12) Schambelan M, et al: Circadian rhythm and effect of posture on plasma aldosterone concentration in primary aldosteronism. *JCE & M* 43: 115, 1976.
- 13) Ganguly A, et al: Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: Distinction between adenoma and hyperplasia. *JCE & M* 37:765, 1976.
- 14) Liddle GW: Management of aldosteronism. *AJGP* 54: 331, 1970.
- 15) Conn JW and Conn ES: Primary aldosteronism versus hypertensive disease with secondary aldosteronism. *Recent Progr Hormone Res* 17: 389, 1976.
- 16) 熊谷 朗, 他: 本邦における過去10年間の原発性アルドステロン症 307例の実態. *日内分泌誌* 49: 1362, 1974.
- 17) Liddle GW, et al: A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Ass Amer Phys* 76: 199, 1963.
- 18) Giebin KGS, et al: A kindred with familial glucocorticoid suppressible aldosteronism. *JCE & M* 36: 715, 1973.