臨床 糖質コルチコイド反応性アルドステロン症の1症例

その病態と診断法に関する考察を含めて

長崎大学医学部第三内科

鈴木 伸[○] 萬木 信人 今村 陽一 土井 豊
青井 渉 倉持 衛夫 橋場 邦武

A CASE OF GLUCOCORTICOID RESPONSIVE ALDOSTERONISM

Shin SUZUKI, MD, Nobuto MOROKI, MD, Yoichi IMAMURA, MD, Yutaka DOI, MD,
Wataru AOI, MD, Morio KURAMOCHI, MD and Kunitake HASHIBA, MD
The Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

概要 45才の主婦で、13年前より高血圧を指摘され、3年前より降圧薬の投与を受けている。理学的には皮膚色素沈着、性徴の異常はなく、血圧は202/104mmHgで、検査所見では低K血症を認め、腎機能は正常であつた。Kクリアランスは正常で、全身K量は1.26g/kgと異常低値であつた。血漿レニン活性の基礎値は0.04ng/ml/hと異常低値で、刺激試験に対して反応はなかつた。血漿アルドステロンは基礎値は218pg/mlと異常高値で、低Na食3日間と立位4時間により325pg/mlまで上昇した。循環血漿量や尿中カテコラミン排泄値は正常であつた。17-OH-progesterone起源のC₂₁ステロイド、17-OH progesterone起源のC₁₉ステロイドは正常であつた。また血漿プロゲステロン、血漿ACTHは正常であつた。副腎静脈造影、副腎静脈血アルドステロン、副腎シンチグラムなどでは腺腫の存在は否定的で、血漿アルドステロンはACTHの投与により著増した。デキサメサゾン1日2mgを28日間投与することにより、血圧は190/110mmHgから138/80mmHgへ下降し、血清Kは3.6mEq/lから3.8mEq/lへ変化し、血漿アルドステロンは198pg/mlから30pg/mlへ低下した。また血漿コルチゾール、血漿ACTHの日内変動は消失した。原発性アルドステロン症の手術療法を考慮する際には、デキサメサゾン投与試験を行ない、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症との鑑別が重要であると考えられる。

緒言

最近のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の測定法の進歩¹⁾²⁾により、原発性アルドステロン症と類似の病像を呈する疾患が報告され、注目されている。その中には特発性アルドステロン症、17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症³⁾、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症 (glucocorticoid responsive aldosteronism) などが知られ、これらの疾患と原発性アルドステロン症との鑑別は治療法の決定、特に手術適応の決定に重要であ

る。しかしこれらの病態上の差異については現在十分明らかになつていゝとはいひ難く、問題点も残されている。われわれは、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症と思われる症例を経験したので、その診断法、病態上の特徴などに関する考察を加えて報告する。

症例

患者： 宇〇宮〇子、45才、主婦。

主訴： 心悸亢進。

家族歴： 父母、弟に高血圧。

既往歴： 特記事項なし。

現病歴： 昭和40年、某医にて初めて高血圧

〔昭和53年5月27日 第161回九州地方会推薦〕

(160/? mmHg) を指摘されたが放置していた。昭和50年12月より降圧薬の投与を受け、血圧の調節は良好であつた。昭和51年1月に心悸亢進、顔面四肢の浮腫が出現し、安静および利尿薬の投与にて改善したが、昭和51年10月、夜間に心悸亢進が出現し、当科に紹介され入院した。

入院時現症： 体格、栄養中等度で皮膚および可視粘膜に軽度の貧血を認めたが、黄疸はなかつた。眼底はK-W IIaで甲状腺腫は触知しない。血圧は202/104mmHgで左右差なく、脈拍は55/分、整。胸部ではLevine III度の駆出性収縮期雑音を胸骨左縁第4肋間に聴取し、呼吸音には異常がなかつた。腹部では肝、脾、腎とも触知せず、四肢に浮腫なく、神経学的にも異常を認めなかつた。

入院時一般検査成績 (表1)

尿尿に異常なく、血液一般検査では貧血を認めるが、肝機能および腎機能は正常であつた。血清電解質では低K血症を認めた。胸部X線像では軽度の心拡大を認めたが、心電図には左室肥大、ST-T変化などの異常所見はなく、50g O-GTTでも異常はなかつた。

高血圧に関する検査成績 (表2)

Kクリアランスはチオ硫酸ソーダ80mlの静注前後で行なつたが、前は3.0ml/分、後は12.6ml/分

表1. 入院時一般検査成績

尿尿：異常なし	腎機能検査
血液一般	BUN 19 mg/dl
RBC 350×10^4	Creat 0.9 mg/dl
WBC 4800, 分画正常	Na 142 mEq/l
Hb 9.5 g/dl, Ht 30%	K 3.2 mEq/l
生化学検査	Cl 107 mEq/l
GOT 13 単位	Ca 9.2 mg/dl
GPT 12 単位	P 2.7 mg/dl
LDH 232 単位	PSP 15' 30 %
TB 0.8 mg/dl	合計60 %
DB 0.4 mg/dl	Fishberg濃縮試験 1028mOsm/kg H ₂ O
TTT 4.2 単位	Ccreat 101 ml/分
ZST 9.4 単位	IVP 異常なし
T P 7.1 g/dl	レノグラム 異常なし
Alb 59.2 %	腎シンチ 異常なし
α_1 1.7 %	その他
α_2 7.9 %	胸部X線像 CTR 53%
β 11.5 %	心電図 異常なし
γ 19.4 %	耐糖能 異常なし
ChE 0.83 ΔpH	
Amylase 285 単位	

表2. 高血圧に関する検査成績

1) Kクリアランス (チオ硫酸ソーダ80ml静注)	
前 3.0ml/分	後 12.6ml/分
2) 全身K量	
87.6g(77-98g), 1.26g/kg(1.50-1.94g/kg)	
3) 動脈血ガス分析	
pH 7.41 B.E. -3.0 mEq/l	
4) レニン, アルドステロン	
血漿レニン活性 ng/ml/h	血漿アルドステロン濃度 pg/ml
普通食	
安静 0.04	218
立位 0.09	219
低Na食	
安静 0.13	213
立位 0.27	325
5) 循環血漿量	
2,971, 45ml/kg(38-48ml/kg)	
6) 尿中カテコラミン	
アドレナリン 4.2μg/日	
ノルアドレナリン 22.5μg/日	

でいずれも正常であつた。全身K量は87.6gと正常範囲であるが、体重当たりでは1.26g/kgと低値であつた。また動脈血ガス分析は正常であつた。血漿レニン活性、血漿アルドステロンはradioimmunoassayにて測定したが、血漿レニン活性は普通食摂取下の早朝空腹安静時0.04ng/ml/hと異常低値で、立位、低Na食、低Na食立位などの刺激に対しても増加反応を示さなかつた。血漿アルドステロンは普通食安静時218pg/mlと異常高値で、低Na食立位では325pg/mlまで増加した。循環血漿量はRISA 30μciを静注し、希釈法にて測定したが、体重当たり45ml/kgで正常であつた。また尿中カテコラミンも正常であつた。

副腎皮質機能検査成績 (表3)

卵胞期に測定した各種ステロイドホルモン測定値を表3に示した。北里バイオケミカルラボラトリーにてガスクロマトグラフィーを用いて測定した17-OH-progesteron起源のC₂₁ステロイドは、尿中17-OHCS、血漿コーチゾールとも正常で、progesterone起源のC₂₁ステロイドでは血漿プロゲステロンは正常で、血漿アルドステロンは異常高値を示した。17-OH-pregnenolone, 17-OH-progesterone起源のC₁₉ステロイドでは尿中アンドロステロン、尿中DHEA、尿中エチオコラノロン、尿中エストラジオールとも正常であつた。当科で測定した副腎静脈血のアルドステロンは、右側は

右 左

図1-1. 副腎シンチグラムデキサメサゾン投与前

右 左

図1-2. デキサメサゾン2mg/日19日間投与後

表3. 副腎皮質機能検査成績

17 OH progesterone 起源のC₂₁ steroids

1) 尿中 17 OHCS	5.7 mg/日	正常
2) 血漿 cortisol	10.2 µg/dl	正常

Progesterone 起源のC₂₁ steroids

1) 血漿 Progesterone	0.4 ng/ml	正常
2) 血漿 aldosterone	218 pg/ml	上昇

17 OH pregnenolone, 17 OH progesterone

起源のC₁₉ steroids

1) 尿中 androsterone	0.75 mg/日	正常
2) 尿中 DHEA	0.02 mg/日	正常
3) 尿中 etiocholanolone	0.67 mg/日	正常
4) 尿中 Estradiol	0.4 µg/日	正常

副腎静脈血 aldosterone Aldo/Cortisol

右 (?) 203 pg/ml	10.63
左 570 pg/ml	7.12
下大静脈(腎より上) 175 pg/ml	7.78

副腎静脈造影 腺腫様所見 (-)

副腎静脈血が確実に採取できなかったため、左側の方が高値を示したが、アルドステロン/コルチゾール比は右側は10.63と高値であった。しかし腎より上の下大静脈のアルドステロン/コルチゾール比は7.78であり、大きな差はなく、右側に腺腫が存在するとは考えにくい成績であった。また副腎静脈造影でも腺腫を思わせる所見はなかった。

副腎シンチグラム (図1)

¹³¹I-アドステロールによる副腎シンチグラムでは、腺腫を思わせるアイソトープのとりこみの集中像は見られなかった。

アルドステロン分泌刺激試験 (図2)

1-24 ACTH 0.25mg筋注による急速ACTH試験では、60分後に最高値に達するアルドステロンの増加反応が認められた。また拡張期血圧を20 mmHg上昇させるのに必要なアンジオテンシンⅡ (6ng/kg/分) を30分間静脈内投与することにより、アルドステロンのわずかな増加反応が見られた。ティルティング試験、すなわち普通食摂取下に、早朝の空腹時の安静30分後に、受動的に65°の起立位にし、30分間維持したところ、アルドステロンは著明な増加反応を示した。なお血漿レニン活性は、ティルティング前0.06ng/ml/hで、ティルティングにより全く増加反応が見られなかった。また血漿コルチゾール、血漿ACTHはティルティング前それぞれ8.4µg/dl, 72pg/mlであった。

図2. アルドステロン分泌刺激試験

図 3. デキサメサゾン投与試験

図 4. ホルモンの日内変動

が、ティルティング30分には $15.5\mu\text{g/dl}$, 148pg/ml まで増加した。

デキサメサゾン投与試験 (図 3)

本症例にデキサメサゾン 1 日 2 mg を連日投与したところ、血圧は投与前 $190/110\text{mmHg}$ であったが、28 日目には $134/80\text{mmHg}$ まで下降した。血清 K はデキサメサゾン投与前 3.6mEq/l から投与後 $3.8\sim 4.2\text{mEq/l}$ と上昇した。血漿アルドステロンは投与前には 198pg/ml であったが、投与後 28 日には 30pg/ml まで低下した。

ホルモンの日内変動 (図 4)

本症例の血漿レニン活性は抑制されたままで、

	本症例	糖質コルチコイド反応性アルドステロン症	17 α -ハイドロキシラーゼ欠損症	原発性アルドステロン症	特発性アルドステロン症
性 徴 異 常	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
アルドステロン	↑	↑	↓	↑	↑
性ステロイド	正	正~↓	↓	正	正
コーチゾール	正	正~↓	↓↓	正	正
A C T H	正~↑	正~↑	↑↑	正	正
デキサメサゾン投与					
血 圧	↓	↓	↓	↑	↑
アルドステロン	↓	↓	→	↓	↓
副 腎 シ ン チ	左右差(-)	?	?	左右差(+)	左右差(-)
アルドステロン分泌					
ACTH投与	↑	↑	→	↑	→
アンジオII投与	↑	?	→	→	↑

図 5. 鑑別診断

血漿アルドステロン、血漿コーチゾール、血漿 ACTH は類似した日内変動を示した。デキサメサゾン投与時には、血漿レニン活性はやはり抑制されたままで、アルドステロン、コーチゾール、ACTH は低下し、日内変動は消失した。

考 案

1) 糖質コルチコイド反応性アルドステロン症について

1966年 Sutherland ら⁴⁾は低レニン、高アルドステロンを伴った高血圧症で、デキサメサゾンの投与により病像が改善した 1 例を報告した。彼らの症例は 41 歳の男性で、入院時血圧は $190/110\text{mmHg}$ 、血清 K は $2.5\sim 3.1\text{mEq/l}$ であり、各種ステロイドホルモンの検索の結果、血中コルチコステロンおよび尿中プレグナントリオールは正常で、尿中プレグナンジオールは増加し、血中 ACTH は正常であった。デキサメサゾン 1 日 2 mg の連日投与により血圧の正常化、血清 K の上昇、アルドステロン分泌率の低下を認めている。また 16 歳の患者の子息にも高血圧、低 K 血症を含む同様の臨床所見が認められている。Salti ら⁵⁾は、その後この Sutherland ら⁴⁾の症例をさらに詳細に検討し、この症例には 21-ハイドロキシラーゼや 11 β -ハイドロキシラーゼや 17 α -ハイドロキシラーゼなどの副腎皮質ステロイド合成酵素の障害の可能性を否定した。その後同様な病態を示した症例は New ら⁶⁾、

Miuraら⁷⁾, 五十嵐ら⁹⁾, 矢野ら⁹⁾によつて報告されている。Newら⁶⁾の症例は12才の男児で、性徴の異常はなく、アルドステロンは高値で、コーチゾールは正常下界、ACTHも高値を示している。またMiuraら⁷⁾の症例はglucocorticoid responsive hyperaldosteronismとして報告され、コルチコステロンは高値、コーチゾールは低値で、ACTHは高値を示していた。また五十嵐ら⁹⁾の症例はACTHは測定していないが、ACTHの投与によりコーチゾールや17 OHCSの遅延反応を認め、glucocorticoid responsive aldosteronismとして報告され、17 α -ヒドロキシラーゼの軽度の欠損の存在を想定しているようである。

五十嵐ら⁸⁾は糖質コルチコイド反応性アルドステロン症を、Sutherland⁴⁾やSaltiら⁵⁾の症例のような17 α -ヒドロキシラーゼの欠損のないSuthgerland-Salti型と、副腎の17 α ヒドロキシラーゼの部分欠損があると考えられるNew-Peterson型とに分け、彼らの症例はその後者に属するとしている。以上のような糖質コルチコイド反応性アルドステロン症の呼称、病因に関しては未だ一定の見解はない。

三浦ら¹⁰⁾は、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症と呼ばれている疾患と17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症を一括して糖質ステロイド反応性高血圧症とし、それを2群すなわち性腺機能低下を伴いアルドステロンが減少している群と、性腺機能低下を伴わずアルドステロンが増加している群に分けている。われわれの症例は性腺機能低下を伴わずアルドステロンの増加している群に属するが、その他の内分泌学的検索により17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症とは病態的に異なると考え、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症の名称が適当と考えた。

2) 本症例の診断について

われわれが経験した本症例は、図5に鑑別診断を示したように、性徴異常なく、アルドステロンは高値、また性ステロイドの異常はなく、コルチゾールも正常で、ACTHは正常上昇ないし軽度高

値であつた。デキサメサゾン投与時には血圧の低下および血清カリウムの上昇に加えて血漿アルドステロンは低下しており、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症が最もよく合致する所見であつた。特に問題となる17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症とは糖質コルチコイドの投与により高血圧が改善する点は類似しているが、性徴異常がなく、血漿アルドステロンは高値であり、性ステロイドは正常で、血漿コーチゾールの低下や、血漿ACTHの著明な増加がないことなどから鑑別が可能と考えられた。それに加えてACTH投与時の血漿アルドステロンの増加反応が認められたことも、17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症とは異なる点である。この所見はティルティングにより内因性ACTHを増加させた際¹¹⁾にも認められる。原発性アルドステロン症との鑑別には糖質コルチコイドの投与により高血圧が改善したこと、および副腎静脈造影、副腎静脈血中アルドステロン定量、副腎シンチグラムなどで腺腫の存在が考えにくいことをその根拠とした。われわれ自身が経験し、手術にて副腎腺腫を確認し得た原発性アルドステロン症9例において、術前にデキサメサゾン2 mgを4日～7日間連日投与した成績では血圧は6例で拡張期血圧が10 mmHg以上上昇し、3例では不変であり、血清Kは6例で0.3 mEq/l以上の低下を示し、3例で不変であつた。すなわち、デキサメサゾンの投与により血圧の低下または血清Kの上昇を認めた症例はなかつた。従つてデキサメサゾン投与試験は、本症と原発性アルドステロン症の鑑別上きわめて有用であると考えられる。これに対して福地らは1974年、30才の主婦で、手術にて副腎腺腫を確認した原発性アルドステロン症に対して、術前にデキサメサゾン1日2 mgを連日投与し、血圧は2週間目には194/100 mmHgから140/80 mmHgと正常化し、血清Kも2週間目には3.1 mEq/lから4.4 mEq/lに上昇した希な例を報告している。このことは、デキサメサゾン投与試験の成績のみからこれら疾患の鑑別を行なうことは正しくなく、前述の諸成績を総合的に考慮して行なうべきであることを示し

ているものと思われる。

3) 糖質コルチコイド反応性アルドステロン症の病態について

本症ではアルドステロンの過剰分泌があり、デキサメサゾン投与すると血圧の低下、血清カリウムの上昇が見られるとともに、アルドステロンの低下を来すことから、アルドステロンの過剰分泌が、本症の高血圧および低カリウム血症をもたらしていると考えられる。そこでアルドステロンの過剰分泌を来す機序が問題になるが、デキサメサゾン投与によりアルドステロンが低下することからACTHの関与がまず考えられる。先にも述べたように、ACTHが異常高値を示している症例もあるのはそれを支持する所見と考えられる。しかしわれわれの症例のようにACTHが著明な高値を示さない症例では、アルドステロンの過剰分泌をACTHを介する機序で説明するのは困難である。Newら¹²⁾は1973年に、本症にはACTH以外にデキサメサゾンより抑制されるアルドステロン分泌刺激機構があると推測し、またその後1976年には¹³⁾、本症にはACTHにより分泌刺激される未知のステロイドが関与していると推測している。また最近五十嵐ら¹⁴⁾は、前述の症例をさらに検討し、11-hydroxy-dehydrogenationの低下と5 α -reductionの亢進を思わせる所見を得、アルドステロン増強作用を示すとされている5 α -dihydrocortisolへのcortisolからの転換が増加していると考えている。

一方ACTHが高値を示している症例の場合でも、アルドステロンの過剰分泌をACTHを介する機序で説明することは困難な点が多い。すなわちヒトにACTHを投与すると、初期にはアルドステロンは増加するが長期になるとDOCやコルチコステロンが増加し、体液量が増大して、血漿レニン活性が抑制され、アルドステロン分泌も減少する。したがって本症におけるアルドステロンの過剰分泌の機序については、現時点では不明と言わざるを得ない。

結 語

45才の女性の糖質コルチコイド反応性アルドステロン症の1症例を報告し、その診断法、病態上の特徴などについて若干の考察を行なった。本症

はその原因に関しては不明であるが、原発性アルドステロン症の手術を考慮する際には必ず鑑別しておくべき疾患であり、われわれの症例の場合、副腎皮質ステロイド合成酵素の障害が存在する可能性は少ないと考えられた。

文 献

- 1) Haber E, et al: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity of normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 1349, 1969.
- 2) Bayard F, et al: Measurement of plasma aldosterone radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 31: 1, 1970.
- 3) 鈴木 伸: 17 α -Hydroxylase 欠損症—低レニン本態性高血圧症の病因に関する考察も含めて、*ホルモンと臨床* 25: 393, 1977.
- 4) Sutherland DJA: Hypertension increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1109, 1966.
- 5) Salti IS: Non-tumorous "primary" aldosteronism: I type relieved by glucocorticoid (glucocorticoid-remediable aldosteronism). *Can Med Assoc J* 101: 1, 1969.
- 6) New MI and Peterson RE: A new form of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 1807, 1968.
- 7) Miura K, et al: A case of glucocorticoid-responsive hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 1807, 1968.
- 8) 五十嵐良雄, 他: 糖質コルチコイド反応性アルドステロン症—自験小児例と概念の整理. *日本臨床* 29: 939, 1971.
- 9) 矢野三郎, 他: Dexamethasone 投与によつて寛解をみた原発性アルドステロン症類似疾患の1例について. *日内分泌会誌* 44: 363, 1968.
- 10) 三浦 清, 他: 糖質ステロイド反応性高血圧症の臨床と病因に関する研究. *日本臨床* 33: 2108, 1973.
- 11) 鈴木 伸: 本態性高血圧症および原発性アルドステロン症の血圧維持機構に関する研究. *長崎医学会誌* 53: 455, 1978.
- 12) New MI, et al: Dexamethasone suppressible hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 37: 93, 1973.
- 13) New MI, et al: Evidence for an unidentified ACTH-induced steroid hormone causing hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 1283, 1976.
- 14) 五十嵐良雄, 他: デキサメサゾン反応性鉱質コルチコイド過剰症 (Dexamethasone responsive mineralocorticoid excess) の1例における標識Cortisol, corticosterone 代謝の異常に関する研究. *日内分泌会誌* 55: 1341, 1979.