臨 床

**腎石灰化症を伴った正レニン性正血圧性
原発性アルドステロン症の1例**

大阪大学医学部第四内科（老人科）

荻原 俊男[◇] 圓山アンナ 波多 丈
中 透 今中 俊爾 熊原 雄一

大阪大学医学部泌尿器科

松宮 清美 井原 英有 小出 卓生 佐川 史郎

慶応義塾大学医学部内科

猿田 享男

**A CASE OF NORMORENINEMIC NORMOTENSIVE PRIMARY ALDOSTERONISM
ASSOCIATED WITH NEPHROCALCINOSIS**

Toshio OGIHARA, MD, Anna MARUYAMA, MD, Takeshi HATA, MD,

Toru NAKA, MD, Shunji IMANAKA, MD and Yuichi KUMAHARA, MD

Department of Medicine and Geriatrics, Osaka University Medical School, Osaka

Kiyomi MATSUMIYA, MD, Hideaki IHARA, MD, Takuo KOIDE, MD

and Shiro SAGAWA, MD

Department of Urology, Osaka University Medical School, Osaka

Takao SARUTA, MD

Department of Medicine, Keio University, Tokyo

概要 正血圧性原発性アルドステロン症はSnowら以来、4例の報告がみられる。我々も著明な低K血症を呈する女性で、腎石灰化症を伴った正レニン性正血圧性と考えられる原発性アルドステロン症の手術例を経験し、その病態について内分泌学的検討を加えた。症例は、36才女性。8年前より四肢脱力発作を年に1～2回経験、高血圧も指摘されていたが放置。外来時血圧174/104。入院翌日より血圧は120/80前後に正常化。家族歴に両親とも高血圧。理学的所見では筋力低下著明。トルソー、クボステク徴候陽性。一般検査で、検尿異常なく、低K血性代謝性アルカローシスを認めた。腎機能では尿濃縮能障害のほか異常なく、腎盂撮影にて腎に小石灰化を多数認めた。PRAは1.0～1.5ng/ml/hで、減塩食、立位、フロセマイド投与で増加反応を認めた。血漿アルドステロンは70～80ng/dlで、各種刺激によつて反応は認めず。入院中術前の血圧は減塩食下で低下、増塩食で上昇し、Naバランスに依存した。昇圧ホルモンに対する血圧反応正常。循環血漿量は正常。左副腎腺腫摘除後、血圧はやや降下。血清Kは正常化、PRAはやや上昇。腎生検では尿細管に石灰化、旁糸球体装置は正常であつた。退院後外来時の血圧は160/100と上昇し、本症の高血圧は本態性高血圧の合併と考えられた。正レニン、正血圧の原因については降圧ホルモン、Na喪失機作の有無など検索するも明解な結論は得られず、腎石灰化症の原因も不明であつた。

〔昭和56年3月2日受稿〕

昭和57年1月10日

(77)

緒 言

正血圧性原発性アルドステロン症はSnow¹⁾, Zipser²⁾により報告されて以来, 本邦でもShiroto³⁾, Kono⁴⁾により発見されており, その病態, 特に血圧が正常範囲内に留まる原因について注目され, 種々検索がなされているが, 未だ明解な説明はなされていない. 最近, 我々は著しい低カリウム血症を呈する36才の女性で, 腎石灰化症を伴った正レニン性正血圧性原発性アルドステロン症と考えられる1手術例を経験し, 内分泌学的検討を加えたので報告する.

症 例

症例: MK, 36才, 女性.

主訴: 四肢脱力発作.

家族歴: 両親共高血圧.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 8年前より四肢脱力発作, テタニー様発作を年に1~2回経験. 発作は2~3日で自然に軽快した. また当時より近医にて高血圧を指摘されていたが放置していた. 外来受診時の血圧は174/140mmHgと高血圧を示したが, 入院翌日より血圧は120/80mmHg前後に正常化した. 月経は整. 便通1×1日, 正常. 薬物の常用なし.

入院時現症: 身長161cm, 体重57kg, 血圧120/80mmHg (左右差, 上下肢差なし). 脈拍60/分, 整. 貧血, 黄疸なし. 甲状腺触知せず. 胸部, 腹部異常なし. 全身の筋力低下著明. トルーソー, クボステク徴候陽性. 病的反射は認めず, 浮腫認めず. 性器発育に異常なく, 二次性徴は正常.

一般検査成績: 検尿は蛋白(-), 糖(-), 沈渣異常なし, pH6.0, ウロビリノーゲン正常. 血清Na 143, K 2.3, Cl 99mEq/l, Ca 9.4mg/dl, P 3.7, BUN 9, クレアチニン0.9, コレステロール183, 尿酸5.2mg/dlと著明な低K血症がみられた. 尿中Na172, K 34, Cl 164, Ca 10.4mEq/日, P 338mg/日と尿中K排泄量は増加. 動脈血ガス分析ではpH 7.482, Po₂ 82.4, Pco₂ 43.6mmHg, [HCO₃⁻] 32 mEq/l, BE+7.8と代謝性アルカローシスを示した. 腎機能はPSP 26% (15分), GFR 70, RPF 368ml/min, 内因性クレアチニンクリア

ランス 75ml/min, Fishberg濃縮テスト 1.008と濃縮能に異常を認めた. チオ硫酸ソーダ負荷時におけるKクリアランス40ml/minと増加. 50gブドウ糖負荷試験では血糖値0分95, 30分179, 60分197, 120分168mg/dlと耐糖能の低下を認めた. その他, 末梢血液像, 肝機能検査では異常を認めなかった. 眼底H₂So, 心電図T波平低化, U波著明. 胸部X線像異常なく, 腹部単純X線像, 腎盂撮影で両側腎に散在性小石灰化像を認めた.

内分泌機能検査: 甲状腺機能T₄ 9.1μg/dl, T₃ 147ng/dl, T₃U 25%, カルシトニン<25pg/ml, 副甲状腺機能PTH 100pg/ml, TRP (リン尿細管再吸収率)91%. 下垂体機能GH 3ng/ml, ACTH 38pg/ml (8:00 a.m.), TSH 3μU/ml, ADH 1.0pg/ml, 副腎皮質機能尿中17-OHCS 4.9mg/日, 17-KS 3.3mg/日, 血漿コルチゾール11.9μg/dl (8:00 a.m.), カテコラミン系で尿中VMA 9mg/日, 尿中ノルアドレナリン80μg/日, 尿中アドレナリン9μg/日といずれも正常範囲であった.

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系: レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系に関する検査結果を表1に一覧表とした. 血漿レニン活性(PRA)は1~1.5ng/ml/h (臥位), 血漿アルドステロン濃度(PAC)は70~80ng/dl (臥位)であり, PRAは正常範囲内にあり, PACは著増していた. PRAは立位, 減塩, フロセマイド負荷, カプトプリル⁵⁾投与で上昇し, 生食水負荷, 増塩食で抑制された. 一方PACはこれら刺激に対して一定の変動を示さず, アンジオテンシンIIアナログ⁶⁾およびACTHに対しては上昇反応を示した(表1).

腫瘍の局所診断: デキサメサゾン抑制後の¹³¹I-アドステロールによる副腎シンチグラムでは左副腎部に有意の取り込みを認めた. 腹部CTスキャンでも左副腎部に腫瘍陰影を認めた. さらに副腎静脈造影で左副腎腫瘍を確認した. この際採取した副腎静脈血中アルドステロン濃度は左1,298ng/dl, 右46ng/dlであり, これらの結果より左側副腎のアルドステロン産生腫瘍が確認された.

CLINICAL COURSE

図 1. 血圧ならびに検査値の経過.

表 1. 各種条件下における PRA および PAC

1. 食塩バランスによる R-A 系の変動

	U _{Na} V (mEq/24hr)		PRA (ng/ml/hr)	PAC (pg/ml)
常 食	120~170	臥位	1.5	800
		立位	2.0	646
減塩食	20~25	臥位	2.5	600
		立位	3.3	480
増塩食	250~300	臥位	0.7	920

2. 各種負荷テスト前後の R-A 系の変動

負 荷		PRA (ng/ml/hr)	PAC (pg/ml)
フロセマイド負荷試験(常食下) フロセマイド 40mg iv +立位 1hr	前	1.1	744
	後	1.7	964
生食水負荷試験(常食下) (2t/4hr)	前	1.5	790
	後	1.1	680
[Sar ¹ , Ile ⁸] Angiotensin II infusion 600ng/kg/min (30')	前	1.1	667
	後	1.3	1018
カプトプリル一回投与 100mg p.o.	前	1.2	380
	後	1.9	376
Angiotensin II infusion 20ng/kg/min (30')	前	1.2	730
	後	1.1	799
ACTH 負荷 コートロシン 0.5mg iv	前	1.2	744
	後	0.6	985

組織学的所見： 諸検査施行後，左副腎摘除術ならびに腎生検を行なった。副腎には直径 2.3cm の腫瘍を認め組織学的には良性腺腫であった。腎組織は尿細管に散在性石灰化を認め，nephrocal-

cinosis と診断された。糸球体，間質には異常を認めなかった。Bowie 染色による傍糸球体装置は正常であり，レニン顆粒も正常に認められた。Juxtaglomerular index⁷⁾ は 9.0 (正常 3~15) であった。

入院後経過(図 1)： 入院翌日より血圧は降下し，以後，入院中は正常範囲内に留まった。手術後，血圧はさらに低下傾向にあったが，退院 10 日後，外来時血圧は再び 160/100mmHg と上昇していた。血清 K は術後正常化，PAC も術後正常範囲内に低下した。PRA は術後やや上昇，外来時は正常範囲内であった(図 1)。その他，術後動脈血ガス正常化，筋力も回復，麻痺発作はみられなくなった。

血圧調節機構に関する検索結果：

(1) 食塩バランスと血圧との関係(図 2)。術前，Na 摂取量を 20mEq/日，160mEq/日，280mEq/日と変化せしめた際の血圧は，図 2 に示すごとく増塩により上昇する傾向を認めた。術後，常食，増塩時の血圧は，術前に比し，低値を示した。外来時の血圧は術前，術後共高血圧を示した。なお術後外来時の尿中 Na 排泄量は入院中の増塩時と同程度であった。

(2) 特殊検査結果. (a) 循環血漿量; RISAを用いて測定した循環血漿量は常食時50.2ml/kg (正常 45 ± 5) 増塩食時49.4ml/kg, 術後42.9ml/kgであり, いずれも正常範囲内であつた. (b) ステロイドホルモン; 血漿DOC 0.33ng/ml (0.01~0.3), コルチコステロン 6.2ng/ml (0.5~10), プロゲステロン 0.49ng/ml (0.2~2.0), 17-OH-プロゲステロン 0.49ng/ml (0.2~2.0), とDOCの軽度上昇を認めた. 腺腫中のホルモン測定では, DOC 3.9 μ g/tissue (0.2~0.7), コルチコステロン 11.4 μ g/tissue (2.2~6.7), アルドステロン 1.6 μ g/tissue (0.2~0.7)といずれも上昇していた. (c) 尿細管Cl再吸収試験; Gills⁸⁾の方法に従つて行なつた尿細管Cl再吸収試験は $\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{Cc1} = 0.89$ (正常 0.86 ± 0.04)であつた. (d) 降圧系ホルモン; 尿中カリクレイン排泄量は1,464 nmol/min/日 (MCA法, 正常200~600), ラジオイムノアッセイ法によるプロスタグランディン (PG)測定では, 尿中PGE 700ng/日 (300~1500), 血中PGE 100pg/ml (<150), $\text{PGF}_{2\alpha}$ 30pg/ml (<150)といずれも正常範囲内にあつた. (e) 血圧反応検査; 外因性アンジオテンシンIIおよびノルエピネフリン投与による昇圧反応はいずれも正常範囲内であつた (図3). アンジオテンシンIIアナログ⁵⁾ ([Sar¹, Ile⁸] ANGII) 600ng/kg/min 30

図3. 昇圧ホルモンに対する血管反応性.

分投与により平均血圧+24mmHg (減塩処置後)と昇圧反応を示した. 変換酵素抑制薬カプトプリル⁶⁾ 100mg 1回投与では血圧は不変であり, プロスタグランディン合成阻害薬であるibuprofen 600mg 3日間投与にても血圧は不変であつた.

考 案

本症は生理的食塩水負荷により抑制されない高アルドステロン血症, アルドステロン含量の高い副腎腺腫の証明により, 腺腫による原発性アルドステロン症と診断される. 低K血症, 尿中K排泄増加, 代謝性アルカローシスは高アルドステロン血症によるものである. 血圧については, 入院翌日より正常血圧になつたこと, 術後正常血圧であつたものが, 退院後, 外来受診時には再び高血圧になつたこと, 家族歴が濃厚であることなどより, 本症に外来時みられた高血圧は本態性高血圧の合併によるものと考えられる. さらに本例で興味深い点は原因不明のnephrocalcinosisを伴つた点, およびPRAが正常範囲内にあつた点である.

Nephrocalcinosisは, 一般的に腎結核, 副甲状腺機能亢進症, 腎尿細管性アチドーシス, medullary sponge kidneyなどが考えられるが, いずれも臨床検査および組織学的検査により否定された. 一般に原発性アルドステロン症ではカルシウム代謝は正常であり⁹⁾, 本症においても明らかなカルシウム代謝調節ホルモンの異常は認められず, nephrocalcinosisの原因は不明である.

PRAが正常範囲内にあつた点については, 既に報告されている4例では, PRAはいずれも抑制さ

図2. 食塩バランスと血圧との関係. ■: 術前, □: 術後

表 2. 正血圧性原発性アルドステロン症の報告例.

Author	AGE	SEX	BP mmHg	SERUM K mEq/l	PRA ng/ml/hr	PLASMA ALDO- STERONE pg/ml	HISTOLOGY	SUGGESTED MECHANISM	REFER.
Snow et al	40	M	133/85	2.4	less than sensitive	425	adenoma	?lack of concomitant over- production of DOC, 18-OH- DOC or corticosterone	Br. Med. J. 1976
Zipser et al	45	F	110/76	3.1	1.1 (3 - 6)	149	bilat. hyper- plasia	?short duration for trophic stimulus	Ann. Int. Med. 1973
Shiroto et al	25	F	125/85	2.4	0.2	524	adenoma	hyporesponse to angiotensin II or norepinephrine, originally hypotensive	Am. J. Med. 1980
Kono et al	23	M	120/60	1.9	0.16	641	adenoma	normal pressor response to angiotensin II or nor- epinephrine, ? defect of preexisting factor(Biglieri) ¹⁾	J. Clin. End. Met. 1981
Present Case	36	M	170/100 (OPD) 110/70 (IN- PATIENT)	2.1	1.8	667	adenoma	?sodium dependency	

れており(表 2), 正常血圧の説明を循環血漿量の正常ないし低下に求めた場合に矛盾する点であった。本例の場合は, 循環血漿量およびPRAは共に正常でありこの点矛盾はない。Connのcriteriaにもあるように一般に原発性アルドステロン症のPRAは抑制されており¹⁰⁾, フロセマイド等による負荷試験にも上昇がみられない¹¹⁾。しかし腎障害を伴った例あるいは悪性高血圧に陥った例ではPRAは上昇する。本例では腎機能は正常範囲内であり, 腎組織も腎石灰化を除いては正常であり, 腎障害によるPRAの上昇とは考えにくい。また本例は未治療患者であり, スピロノラクトンなどによる長期治療の影響も否定できる。Weinbergerら¹¹⁾の最近の多数例の集計では, 20例中5例はPRAのbasal値は正常範囲内と考えられるが, フロセマイド負荷後の値はすべて正常範囲以下となっている。従つて本例のように原発性アルドステロン症でありながらPRAが正常であり, Juxtaglomerular indexも正常であることは特異なことであり, 本症の正常血圧, 正常循環血漿量と関連している可能性がある。表 2 に掲げた以外に Brooks¹²⁾ は副腎癌による原発性アルドステロン

症を報告しており, この例では正常血圧, 正常PRAであり, その理由として発症が急であり高アルドステロン症の期間の短さを挙げている。我々の症例はその罹病期間は数年以上であり, この点からは説明不能である。

正常血圧を示す原発性アルドステロン症は表 2 に示したように 4 例報告されており, うち 3 例は腺腫, 1 例は両側過形成である。正常血圧の原因としては, 昇圧ホルモンに対する血管反応性の低下, 降圧系機作の亢進, DOCなど共存ホルモンの欠如, 罹病期間の短さなどがあげられているが(表 2), 本例では, これらいずれによつても説明できない。本例の血圧は, 一部食塩依存性であり, 術後血圧は一段と降下している点から, Shirotoら³⁾の説明のように本来低血圧が存在している可能性があり, さらにその原因として腎におけるNa喪失傾向が考えられる。しかしながらNa喪失を来すような病因として, Bartter症候群の合併は尿細管Cl再吸収試験⁸⁾が正常なこと, 術後低カリウム血症がないことなどから否定できる。抗ミネラルコルチコイドの過剰産生は血中プロゲステロン, 17 α -OH-プロゲステロンが正常なことより否定され,

カリクレインーキニンープロスタグランディン系の異常亢進の可能性については、尿中カリクレイン排泄量は従来の報告にみられる程度の上昇であり¹³⁾、また尿中、血中PG排泄量が正常なこと、ibuprofene投与で血圧に変化がみられないことよりこの可能性も否定できる。

本定ら¹⁴⁾は、スピロノラクトン中止後も血圧上昇のみられない原発性アルドステロン症の1例を報告し、極度の減塩がその一因と推定しているが、本症では増塩食後もやや昇圧するものの高血圧とはならず、このような可能性も否定される。

正血圧性原発性アルドステロン症の病態、特に正血圧の原因は文献例および今回の自験例においてはなお不明といわざるを得ないが、前述したような多因子が複雑に関係して生じているものと考えられ、さらに今後の症例の検討が期待される。

結 語

腎石灰化症を伴った正レニン性正血圧性原発性アルドステロン症の1例を報告するとともに、本症における正血圧の原因について内分泌的検討を加え、本症の血圧が一部Naバランスに依存性であることが判明したが、既知のNa喪失因子、降圧性ホルモンの亢進は否定的であつた。

謝辞 腫瘍中ステロイドホルモンの測定をしていただいた東北大学第二病理 小島元子博士、プロスタグランディンの測定をしていただいた小野薬品研究所に感謝します。

本研究の一部は厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」班、文部省科学研究（特定研究）費の援助を受けた。

文 献

- 1) Snow MH, et al: Normotensive primary aldosteronism. *Brit Med J* 1: 1125, 1976.

- 2) Zipser RD and Speckart PF: "Normotensive" primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 88: 655, 1978.
- 3) Shioto H, et al: Normotensive primary aldosteronism. *Amer J Med* 69: 603, 1980.
- 4) Kono T, et al: Normotensive primary aldosteronism: report of a case. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 1009 1981.
- 5) Maruyama A, et al: Long term effects of captopril in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 28: 316, 1980.
- 6) Ogihara T, et al: Sodium depletion and blood pressure response to l-sarcosine, 8-isoleusine angiotensin II in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 23: 316, 1980.
- 7) Saruta T, et al: Relationship between serum renin concentration, renal renin content, and juxta-glomerular apparatus in hypertensive patient. *Jpn Circul J* 33: 913, 1969.
- 8) Gill JR Jr and Bartter FC: Evidence for a prostaglandin-independant defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Amer J Med* 65: 766, 1978.
- 9) Glaz E: Aldosterone. Pergamon Press, Oxford, 1971, p 175.
- 10) Conn JW, et al: Preoperative diagnosis of primary aldosteronism. *Arch Intern Med* 123: 113, 1967.
- 11) Weinberger MH, et al: Primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 90: 386, 1979.
- 12) Brooks RV, et al: Hyperaldosteronism from adrenal carcinoma. *Brit Med J* 1: 220, 1972.
- 13) 中透, 他: 尿中カリクレイン. *臨床科学* 16: 889, 1980.
- 14) 本定 晃, 他: Spironolactone治療中止後も正常血圧を維持している原発性アルドステロン症の1例. *日内会誌* 69: 884, 1980.