

## 〔症例検討会〕

## 原発性アルドステロン症の2症例

## —腎障害，浮腫を伴なつた各1例—

日 時 昭和53年1月27日

場 所 東京女子医科大学本部講堂

(発言者)

司会	内科	出村	博	助教授
	内科	前田	忠雄	助手
	内科	角田	新一	助手
	内科	成瀬	光荣	助手
	外科	織畑	秀夫	教授
	中検病理	平山	章	助教授
	腎臓内科	杉野	信博	教授
文責		前田	忠雄	

(受付 昭和54年1月9日)

出村：今日は原発性アルドステロン症 Primary Aldosteronism (以下 PA と略) 2例について、検討していきたいと思います。ご存知のように PA というのは、副腎にアルドステロンを産生する良性の腺腫ができて、そのアルドステロン過剰のために高血圧と低K血症を起こす代表的な病気です。中年の女性に多いのは皆さんご存じのことと思いますが、腺腫以外にも過形成によるものなどの色々な問題もございますので、今日はそういうことも含めていろいろ討議したいと思います。

問題点を簡単に申し上げますと、第1例は40歳前後の男性(医師)で、長い間 PA と思いつつも放置しておいて、かなり大きな腺腫があつた例です(普通 PA の腺腫はあまり大きくない)。高血圧が長期間持続し、術後も血圧が高い傾向にあり、腎機能の低下がみられるなどの問題があります。第2例は50歳の女性ですが、普通 PA はアルドステロン過剰で Na 貯留が起こつても、ある程度

の所で escape 現症が起きて、浮腫は起らないわけですが、この人は臨床的にかなり著明な浮腫があつたということで、その点が問題です。本日のカンファレンスは最初に内科から症例提示をして、あとで問題点を杉野教授(腎臓内科)、平山助教授(臨床病理)、織畑教授(外科)に discussion していただきたいと思います。

症例1の経過および検査成績を前田君にお願いします。

前田：〔症例1〕

高○康○ 41歳 男性

&lt;主 訴&gt;高血圧，低K血症

&lt;現病歴&gt;

昭和43. 10月生命保険加入時高血圧 (BP 150/90~100) 指摘さる。

昭和44. 1月両側性四肢弛緩麻痺出現，某院に救急入院，補液等にて麻痺3~4日で軽快す。低K血症

Clinico-Pathological Conference (116): Two cases of primary aldosteronism

(K 3.0mEq/L) と高血圧を指摘された。

退院後 KCl の投与を受けるも、血清K低値、血圧のコントロール不十分のため、4月よりSpironolactoneを時々服用し、血圧150~160/?、血清 K 3.7mEq/Lであつた。

昭和44~昭和50の間は軽度の頭重感、下肢脱力感が時々出現し、自ら血清Kを測定し、Spironolactoneを頓用していた。

昭和50. 1月関東通信病院での健診にて再度高血圧(180~200/110~120)、低K血症を指摘され精査入院。

PRA 正常, Aldosterone 正常上限。

昭和50~52. 6月種々の降圧剤服用し、Spironolactoneの降圧効果が最も大であつたが、3~4ヵ月間服用しGynecomastia 出現のため中止。

昭和52. 6月再精査のため、関東通信病院内科入院。諸検査の結果 Primary Aldosteronism と診断され、手術のため当院に転科す。

<既往歴>特記すべき事なし。

<家族歴>母親が高血圧。

<検査成績>(昭和52. 6月)

- 1) 血圧190~210/100~116 左右差なし
- 2) 眼底 Scheie H [I] S [O]
- 3) 尿糖 (-) 蛋白 (+) 300~600mg/day, 尿沈査異常なし
- 4) 電解質 Na 150mEq/L, K 2.0mEq/L, Cl 100mEq/L  
尿中Na 42.4~51.0mEq/day  
尿中 K 25.4~28.6mEq/day  
(塩制限 3g/day 3日間)

- 5) 腎機能検査 BUN 23.3mg/dl, Creat. 2.0mg/dl  
PSP 15分—9%, 120分—28%, Ccr 44.0ml/min  
Renogram 左右共に no function に近い pattern  
IVP rapid sequence で左右差なく、size も同じ

出村: 次に内分泌学的検査についてお願いします。

前田<内分泌学的検査>

- 1) PRA (安静時)0.38ng/ml/hr (正常0.5~2.9)  
二者負荷 (Lasix, 立位) 1.32ng/ml/hr  
Aldosterone 100ng/dl (正常2~20ng/dl)  
Catecholamine, 17—KS, 17—OHCS~normal
- 2) Dexamethasone suppression test  
Dexa. 1mg 2mg  
Aldosterone 153.0 79.6 <正2.2~12.7ng/dl>  
(6.8) (6.4)

Cortisol	7.2 (5.7)	2.6 (1.8)	<正4.5~24μg/dl>
ACTH	12 (29)	10 (17)	<正15~100pg/ml>

( ) …術後

### 3) Metopirone test

	前	2h	4h	6h	
Aldosterone	>80 (15.2)	31.6 (8.6)	43.8 (5.5)	29.6 (6.7)	ng/dl
Cortisol	19.3 (19.3)	6.0 (8.3)	14.6 (8.8)		μg/dl
ACTH	<10 (48)	200 (55)	420 (250)	330 (115)	pg/ml

### 4) ACTH test

	前	30'	60'	90'	
Aldosterone	99	159	172	176	ng/dl
Cortisol	11.3	25.3	32.8	20.4	μg/dl

前田: 表に示しますように、血漿レニン活性 PRA は低値で、血漿アルドステロン値は100ng/dl と高値です。デキサメサゾン抑制試験、メトピロンテストにてアルドステロンは抑制されておりますが、依然として高値です。ACTH 負荷によりアルドステロンの増加がみられますが、PA ではアルドステロンが Renin-Angiotensin-Aldosterone 系ではなく、ACTH 支配にあることを示すものと思われまます。Cortisol, ACTH 系には異常ありません。

次に部位診断ですが、副腎静脈血中のアルドステロン値は、左副腎静脈で4,500ng/dl と異常高値で、Adenoma は左副腎にあるものと思われました(図1)。副腎静脈撮影では、左副腎に大きな円形の Tumor があり、血管がそのまわりをカプセル状にとり囲んでいるという所見でした。副腎シンチでも左のとりこみが大き、CT スキャンでも左に腫瘍像があり、左副腎に腺腫があることが

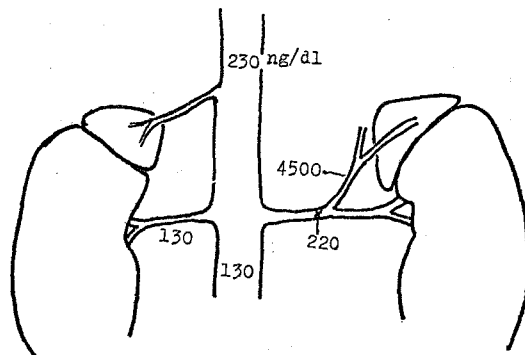


図1 副腎静脈血中の血漿アルドステロン値



同年3月8日, 診断確定のため当科に再入院.

<既往歴>特記することはない.

<家族歴>高血圧症(父, 母)

<現症>

血圧144/80左右差なし

顔面 浮腫⊕

頸部 静脈怒張(-)

胸部 心: 収縮期雑音 心尖部 Levine 1°

肺: ら音(-)

腹部 異常なし

四肢 浮腫⊕

神経学的所見 異常なし

眼底 Scheie 高血圧性変化 1°

動脈硬化性変化 1°

<検査成績>

尿一般 蛋白(-) 糖(-) 比重1.020

沈渣 扁平上皮7-8/1, 赤血球1/数

無晶性リン酸結晶, 小円形上皮2-3/全

血液一般 RBC  $416 \times 10^4$  Hb 12.8 Ht 37

Ret 14% WBC 5,900 Plat  $21.6 \times 10^4$

血清生化学 T.P. 5.9 (Alb 59  $\alpha_1$  4  $\alpha_2$  8  $\beta$ 12  $\gamma$ 17)

BUN 15 Creat 0.82

Na 144 K 3.0 Cl 101

尿電解質 Na 71mEq/day K 33mEq/day

唾液 Na/K=0.87

ECG QT 延長 ST 低下 T 平低下 U 波

腎機能 Ccr 79.7ml/min

PSP 15' 30% 2° 70%

Fishberg 濃縮試験1.031

IVP 異常なし

内分泌

Renin 0.3ng/ml/hr 以下

Aldosterone 20.7ng/dl

Cortisol 4.6 $\mu$ g/dl

<内分泌検査成績> (昭和51. 11. 入院時)

1) Furosemide 立位 負荷試験

	前	30'	60'
Renin (ng/ml/hr)	2.9	5.4	6.4
Aldosterone (ng/dl)	19.3	43.8	78.6

2) Saline infusion test (2l/4hr)

	前	立位 2hr	inf 後
Renin (ng/ml/hr)	3.8	9.0	3.4
Aldosterone (ng/dl)	11.1	36.8	4.5

3) Dexamethasone suppression test

	前	後
Aldosterone (ng/dl)	32.4	25.7

4) ACTH test

	前	後
Aldosterone (ng/dl)	42.8	>80.0
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	12.1	32.3

5) Metopirone test

	前	2°	4°	6°	8°
Aldosterone (ng/dl)	32.4 (6.5)	3.5 (4.9)	3.6 (7.2)	3.2 (5.5)	7.0 (1.5)
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	5.8 (9.8)	2.3 (2.8)	4.6 (4.8)	6.0 (7.6)	6.7 (9.2)
ACTH (pg/ml)	10 (23)	22 (37)	91 (56)	129 (125)	115 (150)

( ) 術後

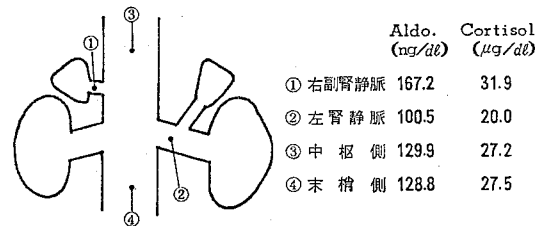


図3 副腎静脈血中値

角田: 当科再入院時, 投薬をすべて中止したところ, レニンの抑制, 血漿アルドステロン高値, 血漿コルチゾール正常の所見がえられ, P.A. と診断しました. 第1回入院時の内分泌検査成績でレニン基礎値が高いのは Spironolactone の影響と考えられます. P.A. では Furosemide 立位負荷や生食負荷でのレニンやアルドステロンの反応は不変といわれていますが, この例で反応したことは Spironolactone の影響と思われます. Dexamethason (Dex) 投与時, 血圧, 電解質およびアルドステロン分泌の改善はみられず, Glucocorticoid 反応性のアルドステロン症は否定されます. ACTH に対しアルドステロンの増加反応がみられます. 副腎シンチでは右のとり込みガヤが多く, Dex 投与後のシンチは両側とも同等に抑制されています. CT スキャンでは腫瘍は確診できませんでした. 副腎静脈造影では右に腫瘍様の像がみられるも明らかではありません. 副腎静脈血中アルドステロン値は右側が左側より高値ですが, アルドステロン値とコルチゾール値との比は左右とも等しく, 左は腎静脈との合流部による希釈で低値となつてい

る可能性もあります。

出村：この症例の鑑別診断的なことはどうですか。

角田：腺腫か過形成かの鑑別ですが、本例のACTHでのアルドステロンの反応は腺腫に多い性質とされています。しかしシンテでの取り込みで明らかな左右差がなく、Dex投与で抑制されたことはむしろ過形成の所見を意味するものですが、腺腫でも小さければDexで抑制される可能性があります。次に腺腫ではCortisolの産生も同時にみられる例があることを考慮すれば、本例の副腎静脈血中アルドステロン値にわずかに左右差があるといえます。以上より本例は過形成よりは腺腫の可能性が強く、右側腺腫によるP.A.と診断致しました。

出村：Fishberg濃縮試験では1.031と正常ですが、Spironolactoneの影響と考えてよいですか。

角田：Spironolactoneで低Kを改善させれば濃縮試験も改善することが予想されますが、本例では投与前のデータがなく、本来正常なのか改善されたのか不明です。

出村：第2例目は総合的に判断して外科に手術をお願いしたわけですが、次に外科の織畑教授をお願いします。

織畑：P.A.は外科で表面から発見することはできず内科から送られてきます。手術では副腎は後腹膜にあるため届きにくいのですが、腹部切開で到達し、両側を触診して腺腫を確認することが必要で、はつきりしない時は両側一緒に触れることです。副腎の位置は右は十二指腸下行脚の後側で肝臓の下縁に接しており、左は脾臓の後側にあります。右の場合肝臓下縁と十二指腸下行脚を開いて露出させます。左は以前は後から脾臓の後ろを剝離して摘出していましたが、現在は前より胃と横行結腸との間を剝離して脾臓の外側側壁を剝離し脾臓および脾臓を上へ引き起こし、後ろ側を充分視野が届くようにすると腎の上に副腎が露出し手術が楽になります。副腎には周囲から細い血管がたくさん集まっており、たんねんに結紮しながら切り摘出します。第1例の摘出腫瘍は直径が約2.5cmぐらいでした。第2例は開腹し触診で右に腫瘍をふれました。左も念のため触診しても腫瘍はふれませんでした。摘出腫瘍は直径約1cmぐらいでした。

一般にP.A.の手術に関しては術中管理は楽で、褐色細胞腫のように血圧の変動はなく、輸液のバランスをよくし、出血に注意すればよいのですが、両側副腎摘出となると外科だけでは処理しきれない問題もあります。こ

れまで10数例のP.A.の手術では死亡例はありません。

出村：次に病理の平山助教授をお願いします。

平山：病理組織的变化は光顕的には単純ですが、材料が一部きり来ない場合、過形成か腺腫か鑑別しにくいことがあります。腺腫では肉眼的に黄色つぼくみえることが共通しています。第1例では大きな腺腫ですが、腺腫部と正常部が結合織で境されています。明るく大きな細胞が腺腫細胞で、明るいのは脂肪に富んでいるためです。P.A.では腫瘍細胞が一般にZona fasciculataの細胞に似ているものが多いが、その他のZona Glomerulosaの細胞が混じていることもあります。強拡大ではどの細胞も核、細胞の形、細胞質、核質などがそろっており、被腹を破つての増殖や血管内のinvasionがなく良性のCortical Adenomaと診断されます。

第2例目も同様良性的で、腫瘍自体の病理組織学的構造は2例とも同じと考えられます。

病理組織的に一つの問題点としてはBlack adenomaというものがあります。同じ副腎腺腫でも肉眼的に標本が黒くみえるのですが、これはlipochromeが多いためです。また10%ぐらいに癌がありますが、その組織学的な鑑別点としては構成細胞の核、異型性、組織学的に被腹あるいは血管内の浸潤があるかどうか、さらには転移があるかどうかをみます。

出村：2種類の細胞があるといわれましたがわれわれが摘出腺腫をバラバラにしてホルモンを測つてみると、アルドステロンだけでなくコルチゾルも大量に出ています。Z. fasciculataからもアルドステロンは出来るのか、あるいは主にZ. fasciculataの方がコルチゾルを分泌し、Z. glomerulosaがアルドステロンを分泌するのかわかるか、またSpironolactoneを使用した例でSpironolactone bodyというものが見られるといわれますが、この例でそれがあつたかどうか。それと腺腫の大きさは第1例が第2例より大きく、血中アルドステロン値もこれに一致して第1例の方が重かつたが、これについて何が組織学的な裏付けはありませんでしょうか。

平山：第1の点で、腫瘍細胞がZ. fasciculataかZ. glomerulosaかということになると光顕レベルですと細胞の配列で考えるほかないが、正確には電顕レベルで調べるほかない。現段階ではZ. glomerulosa類似細胞では電顕的にラメラールクリステとして層状の結晶が出てきます。人によつてはZ. glomerulosaとZ. fasciculata系の中間系細胞が電顕的に認められます。電顕的にラメラールクリステとtubulo vesicularな結晶が出てく

る場合があるといます。構造上 *Z. glomerulosa* に cytological にも似ていますが最終的には電顕レベルで決めるべきだと思います。第2の点ですが、本例ではスピロノラクトン、ボディは認められませんでした。副腎例の経験が少なく類推になるが、例えばヒト Insulinoma の場合 Hyperinsulinemia が起こりますが、その場合 constant に出てくる場合とそうでなく発作的におこる場合があります。その場合ラ氏島β細胞類似の腫瘍細胞をみると電顕的にかなりB顆粒が Atypical な場合が多いです。もう一つは正常のラ氏島細胞は血糖などの種々の factor で control されているが腫瘍細胞では control されず、ある時に Hyperinsulinemia が来ます。したがってこの例では constant に分泌が起こるのではなく発作的に起こる場合があるのではないかと考えられます。

角田：臨床的に Spironolactone を使用しますと尿細細で Aldosterone と拮抗し血中 Aldosterone 値は高くなるのが一般的ですが、まれには血中 Aldosterone 値が低下するものがあり、この腺腫を組織学的に検索する

と Spironolactone の結晶ではないかと類推されるもの (Spironolactone body) がみられたという報告がありまして、Spironolactone が直接副腎に作用して Aldosterone の分泌を抑制するのではないかとされています。

出村：次に問題点に入ります。第1例は腎機能の低下がみられます。P.A. では腎機能はあまり障害されないといわれており、また血圧も中等度で、ひどい血管性の障害は来ないといわれておりますので、第2例は浮腫がなぜおきたのかが問題です。P.A. では escape 現象があるはずだがその escape がおきなかつたのかどうか。

前田：通常 P.A. では血圧や電解質は術後速やかに改善するといわれており、第1例では血圧は術前よりは下つていますが、まだ不十分で高値です。血圧が完全に正常にもどるかどうかは、約10年間高血圧が続いており血管などに器質的变化がきているものと考えられますので難しいと思われま。腎機能については Ccr が本例で40%ぐらいに低下しているが、濃縮力は保たれており、通常 PA では低Kによる濃縮力の低下を来す

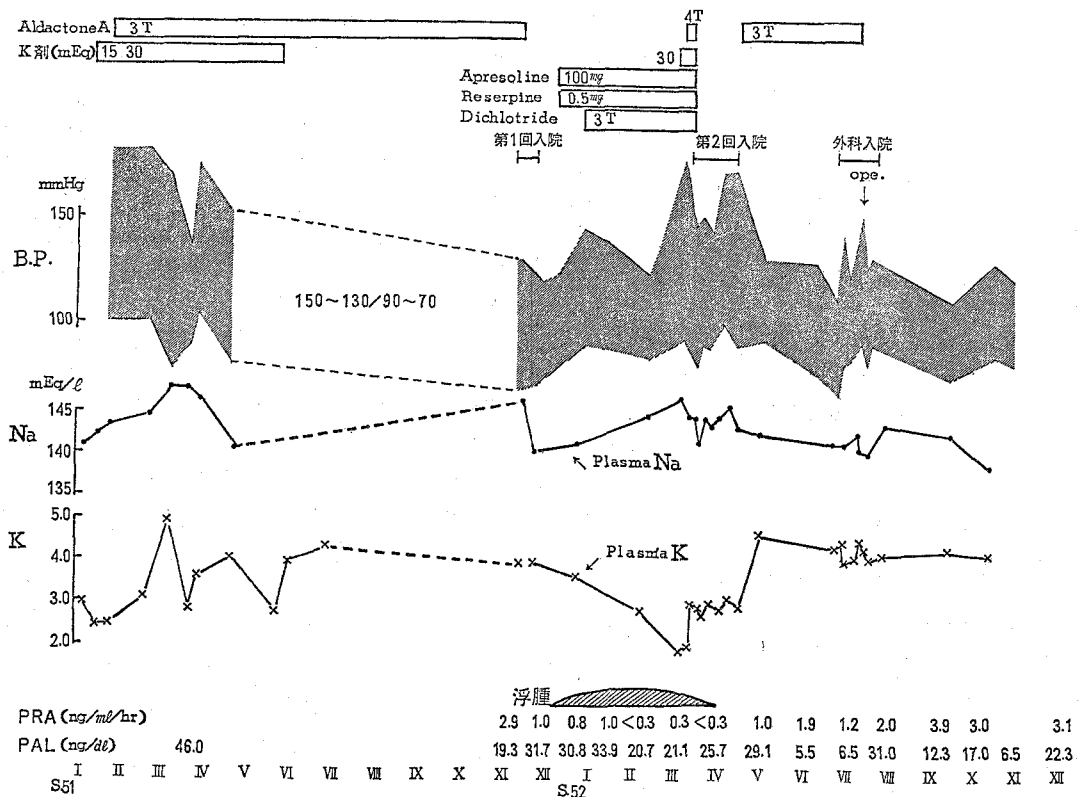


図4 症例2 古○保○江 53才 女

が GFR は異常ないということとは逆です。本例の腎機能低下の原因は高血圧が長期間持続したためのもと考えられます。

成瀬 (内科) : 第 2 例の術前術後の経過を図 4 に示します。

成瀬 : 本例では術前 *Spironolactone* を投与しており血圧は正常化していたため、術後も血圧は不変です。ただ *spironolactone* を中止した現在でも血圧が正常であることから腺腫の除去により改善したと考えられます。浮腫の合併については一般に P.A. では Conn の報告以来浮腫がなく、浮腫があればそれは続発性アルドステロン症と考えられてきました。アルドステロンの過剰により Na 貯留が生じるにもかかわらず浮腫が起きないことは“escape 現象”ということで説明されています。この現象は動物や人間にアルドステロンを投与していると次第に体液の貯留が生じるが、ある一定レベルになると急に尿中への Na 排泄が増加し、それ以上体液貯留が進行しなくなる現象をいいます。これはアルドステロンに限らず、DOC その他の *mineralocorticoids*, *pitressin*, Na 負荷などに際しても認められ、正常人の他にも Cushing 症候群、本態性高血圧症でも同様の escape 現象を生じますが続発性アルドステロン症では認められません。escape 現象の機序は、腎の GFR や遠位尿細管の Na 再吸収の変化ではなく、近位尿細管での Na 再吸収の低下であり、それに関与する因子を総称して Na 排泄因子または第 3 因子といわれます。その本態に関しては液性因子の存在が考えられたが現在では一応腎機能の一つとして説明されつつあります。

第 2 例において経過中に認められた浮腫の成因については、先ず第 1 に、ある一定期間高血圧があり、それに伴う *cardiomyopathy* が基礎にある状態で *reserpine*, *apresolin* が投与されて心不全状態になつたことが考えられます。第 2 に本例は急性腎盂腎炎の既往歴があり、腎機能低下に伴う腎性の浮腫が考えられるが、腎機能検査や IVP の所見からは否定的です。第 3 に浮腫が *spironolactone* 中止後 1 週間以内に生じており、著明な浮腫を伴つた P.A. の報告もあることから、一般にいわれている escape 現象にもかかわらずアルドステロンの過剰状態がなんらかの機序で浮腫発生に関与した可能性は否定できません。その他、血清総蛋白 5.9g/dl と低値であります。アルブミンは 3.0g/dl 以上あり浮腫の原因とは考えられず、また肝機能などから肝硬変も考えられません。結局、確定的なことは不明ですが、降圧剤中

止後浮腫が改善したことから、アルドステロン過剰状態において Na 貯留性の *reserpine* や *apresolin* が誘因となり浮腫が発生したことが最も考えられます。

出村 : まとめの意味もかねて杉野教授 にお願ひします。

杉野 (内科教授) :

一般的に P.A. に浮腫がない、或いはあるかもしれないということについて私なりの見解を述べたい。P.A. の腎障害の 1 つに高血圧によるものがあります。第 1 例はクリアランスが悪いが原因としては高血圧症がかなり長期にあつたためと考えられます。第 2 の factor としては低 K による腎障害ということがあつたが、これは P.A. のみならず下剤の乱用などの *drug induced* のものもあります。低 K 血症がどのような腎障害をおこすか、今わかつていることは尿細管の空胞変性です。主体は *tubules* でどこでもよいのですが殆ど *proximal* から *distal*, *collecting tubules* にかけて一般におこります。Biopsy の sample では髓質までとつておらず集合管や遠位尿細管末端までみることが少なく、主に近位尿細管や若干の遠位尿細管で判断しているわけですが、そこでみる限りはかなり *proximal tubules* にも変性がみられる例があります。次に低 K 血が長期間続いた場合、手術である程度治るか或いは *spironolactone* 投与で K が改善したときに治るかということはまだ不明で、特に臨床例ではわかつておりません。動物の急性実験では治るがヒトでは必ずしもあてはまりません。濃縮力障害については尿細胞細の変性が生じるため濃縮に関与する遠位尿細管の機能障害と説明されています。

第 3 の因子としては腎盂腎炎ですが、P.A. ではおこりやすいと一般にいわれており、恐らく濃縮力障害と感染が関係しているのでしょう。P.A. で起こる障害というのは以上の 3 つと考えられるわけです。

もう一つ私として疑問の点は P.A. の低 K の症例、*Bartter* 症候群などで糸球体に変化がみられることであります。これは炎症像、細胞増殖とか膜性的変化でなく *sclerosis* で、一部の糸球体、*focal* でしかも *segmental* の *sclerosis* がみられます。*focal sclerosis* のものが最近 1~2 例みられ腎機能があまりよくないわけですが、これがはたして低 K が長く続いたためか、或いは何か他の原因があるのか、まだ不明ですが検討する必要があります。したがつて P.A. の腎障害は尿細管障害、高血圧或いは腎盂腎炎で、これに  $\beta$  が加わる可能性があらうと思われま

次に浮腫の問題ですが、各種降圧剤は Na や水を貯留させる方向にあるのが多く、これにより浮腫が起こることは一般の高血圧患者にもみられます。このために利尿剤を併用するわけです。正常な場合の P.A. の escape というのは問題を近位尿細管にしているわけです。或程度 Na の再吸収がアルドステロンにより促進され体内 Na 貯留が生じ細胞外液量循環血漿量が増えたと何らかの機構, feed back が働き proximal tubules で Na 再吸収を押える mechanism が働くらしいといわれてきました。以前は尿細管は義務的な再吸収, すなわちどのような条件でも同じ比率で同じように再吸収を行ない、遠位尿細管で生体系で必要な Na や他の溶質等を調節しており、したがって調節因子というのは近位細管には全く関与していないということでした。しかし現在は近位尿細管にもそのような adaptation があるらしく、これが体液性のものか、ホルモンか、腎内の血管の循環がかわることか、未だよくわかっていません。因みに私たちの実験でもその調節があることを見出ししているが、調節因子が何であるかわかっていません。一般的にもその調節があるらしいというのが認められてきており、prostaglandin, angiotensin 或いはその analogue とか或いは PTH など各種の factor がいわれているが、

或いは一種だけはないかもしれませんが、未だ不明であります。以上のようなことから何か近位尿細管を障害するものがあれば、P.A. でもそれほど腎機能が悪くなくとも浮腫がおこつてもよいのではないかと私は考えています。

低K血症は長年続けば腎の組織学的障害をおこすし、これは長年続けばK値をもどしてももとに治らないということはいえます。

成瀬: reserpine, apresolin などの降圧剤は浮腫をきたすとされていますが、その機序は如何ですか。

杉野: metyldopa, apresolin さらに強い ganglion blocker などではどういう機序で Na 貯留をおこすかは難しいのだが、やはり GFR の低下による例が2~3割あり、特に動脈硬化症とか高血圧が長期に続いている患者には多いらしい。もう一つはレニン系を介して或いはカテコラミンを介してレニン系に作用し Na の resorption を増やすということが特に apresolin などで多く、したがってこのような薬剤には利尿剤を併用するわけです。

出村: どうもありがとうございました。

以上で本日の症例検討会を終ります。

(終りにご指導ご校閲下さいました 内科銀目と夫教授に深謝致します。)