

著明な高アルドステロン血症を呈した本態性高血圧症の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

上村史朗, 野中秀郎,
藤井謙裕, 籠島忠, 石川兵衛

A CASE OF ESSENTIAL HYPERTENSION WITH REMARKABLY HIGH PLASMA ALDOSTERONE CONCENTRATION

SHIRO UEMURA, HIDEO NONAKA, YOSHIHIRO FUJII,
TADASHI KAGOSHIMA and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 30, 1991

Summary: A 55-year-old man was admitted because of hypertension. He exhibited no clinical manifestation but hypertension. And he became normotensive during hospitalization.

Though plasma aldosterone concentration ranged through remarkably high levels (1600 to 6900 pg/ml), daily urinary aldosterone excretion, plasma renin activity, serum potassium and arterial blood pH remained within normal limits. General endocrine function was normal and responses to all diagnostic tests of the adrenal gland were proved to fit normal patterns. Ultrasonographic scan, CT scan and adrenal scintigraphic scan did not detect adrenal tumor or hyperplasia.

These findings suggest that in this case aldosterone determined by radioimmunoassay would have no effect on hypertension, and have no biological activity.

Index Terms

hypertension, aldosterone, aldosteronism

はじめに

アルドステロンは副腎皮質球状層から分泌される鉱質コルチコイドで、主として腎臓の遠位尿細管に作用して水・電解質代謝を調節するホルモンである。アルドステロンの分泌が過剰になると、高血圧・四肢倦怠感・低カリウム血症などの臨床像を示すことは周知の通りである。今回われわれは著しいアルドステロン過剰血症を呈するにもかかわらず、高アルドステロン血症としての臨床像を示さず、さらに種々の内分泌負荷試験に対し正常パターンの反応を示した興味ある高血圧症の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：55歳，男性，会社員。

主 訴：高血圧

既往歴：特記することなく，常用薬なし。

家族歴：高血圧症を含め特記事項なし。

現病歴：昭和59年会社の健康診断で初めて最低血圧がやや高いといわれたが，自覚症状がないためそのまま放置していた。昭和62年の健康診断で再び高血圧(160/106 mmHg)を指摘され，同時に実施された血液検査の結果血中アルドステロンの異常高値を指摘された。以後数回にわたり検査を受けたが，いずれの検査においても血中アルドステロンが高値を示したため昭和62年8月29日精査の目的で当科外来を受診した。なお，初めて高

血圧を指摘されて以来高血圧治療は一般療法、薬物療法のいずれも受けていない。

入院時身体所見：身長 161 cm, 体重 63 kg. 脈拍 64/分, 整. 血圧 158/98 mmHg, 左右差・上下肢差なし. 結膜に貧血・黄染なし. 甲状腺腫なし. 胸部では心音は純で心雑音は聴取されない. 呼吸音は清明. 腹部は平坦・軟で肝脾腎は触知されない. その他血管雑音・浮腫などの所見はなく, 神経学的所見に異常はない.

入院時検査成績：尿・末梢血液像, 血液および尿生化学検査はすべて正常範囲内, 血清 Na・K・Cl は, 前医・当科外来・入院を通じて正常値を外れたことはない. 尿中のナトリウムおよびカリウム排泄量もほぼ正常範囲内にあった. 動脈血ガス分析では, 代謝性アルカローシスは認めなかった.

腎機能検査は, クレアチニンクリアランスが 94 ml/min で異常なく, 尿濃縮能も正常範囲であった.

内分泌検査では早朝安静時の血漿レニン活性は 1.79 ng/ml/h とほぼ正常値を示したが, 血漿アルドステロンは 458.1 pg/ml と高値であった. 一方, 尿中アルドステロンは血漿アルドステロンが高値を示しているにもかかわらず 9.4 µg/day と正常値を呈した. なお, 早朝時以外の採血では血漿アルドステロン値は, 1600 から 6900 pg/ml と著明な高値を示していた. その他脳下垂体ホルモン・甲状腺ホルモン・糖質ステロイド・カテコラミンおよび尿中 17-OHCS, 17-KS は正常範囲内であった (Table 1).

心電図および胸部レントゲン写真には異常を認めず,

眼底検査では HISI とごく軽度の高血圧性変化が認められた.

腹部エコー・CT の画像診断では両副腎に左右差はなく, 腫瘍と考えられる所見は認められなかった. ¹³¹I adosterol を用いた副腎シンチでは取り込み率は右副腎が 0.31%, 左副腎が 0.35% で明確な左右差は認められなかった.

内分泌負荷試験：レニン分泌刺激試験である 2 者負荷試験と 3 者負荷試験の結果を Fig. 1 に示す. 2 者負荷試験として早朝空腹時にフロセミド 40 mg を静注した後, 2 時間の立位負荷を行った結果, 血漿レニン活性は, 0.48 から 1.44 ng/ml/h, 血漿アルドステロン値は 431.5 から 589.4 pg/ml にいずれも上昇した. 3 者負荷試験では, 無塩食下にスピロノラクトン 400 mg, サイアザイド 75 mg を 3 日間連続投与した結果, その前後で血漿レニン活性は 0.40 から 17.28 ng/ml/h へ, 血漿アルドステロン値は 379.2 から 731.5 pg/ml に著しく上昇した.

さらに, ACTH 負荷では, 血漿アルドステロン値は 4 時間後に最高値を示すパターンを呈した (Fig. 2). 分泌抑制試験である生理食塩水負荷試験では, 血漿アルドステロン値は負荷前 1072.1 から負荷後 371.7 pg/ml へと前値の約 3 分の 1 に抑制された. デキサメサゾン抑制試験では, 血漿アルドステロン値は負荷前 458.1 pg/ml から負荷後 363.2 pg/ml に抑制された (Fig. 3).

入院後経過：食事は原則として塩分および水分摂取制限のない普通食 (食塩 200-220 mEq/day, カリウム 60-70 mEq/day) で経過を観察したが, 入院後の血圧は, 血

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Na	138mEq/l	Endocrine function	
Specific gravity	1.015	K	4.4mEq/l	Blood	
Protein	(-)	Cl	104mEq/l	PRA	1.79 ng/ml/h
Sugar	(-)	Ca	9.0mg/dl	Aldosterone	458.1pg/ml
CBC		P	2.4mg/dl	ACTH	41.8pg/ml
RBC	549×10 ⁴ /mm ³	Urine chemistry		Cortisol	13.0µg/ml
Hb	16.4g/dl	Na	227mEq/day	Adrenaline	0.02ng/ml
Ht	47.9%	K	26mEq/day	Noradrenaline	0.08ng/ml
WBC	7100/mm ³	Cl	189mEq/day	T ₃	160ng/dl
Plts	16.8×10 ⁴ /mm ³	Serology		T ₄	10.0µg/dl
ESR	8mm/h	CRP	(-)	TSH	<10µu/ml
Blood chemistry		RA	(-)	Urine	
GOT	13IU/l	Wa-R	(-)	Aldosterone	9.4µg/day
GPT	14IU/l	Arterial blood gas analysis		17OHCS	2.9mg/day
Ch-E	0.67△pH	pH	7.38	17KS	2.9mg/day
T-chol	140mg/dl	PaO ₂	81.0torr	Adrenaline	2.0µg/day
Scr	1.4mg/dl	PaCO ₂	42.0torr	Noradrenaline	86.7µg/day
BUN	15mg/dl	HCO ₃ ⁻	24.8mEq/l	Dopamine	174.7µg/day
UA	4.6mg/dl	Ccr	94ml/min		
FBS	83mg/dl	Fishberg	1.030		

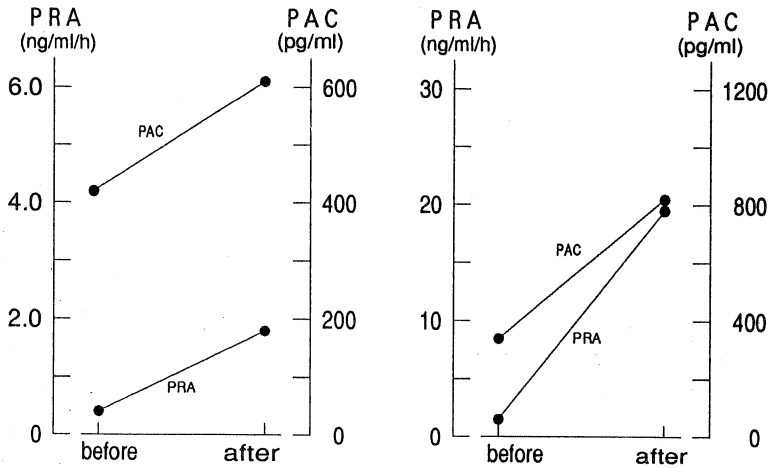


Fig. 1. Responses of plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) to stimulating maneuvers.

Left panel shows responses to 40mg-furosemido and 2-hour standing load.

Right panel shows responses to 400mg-spiroinolactone, 75mg-hydrochlorothiazide and non-salt diet for 3 days.

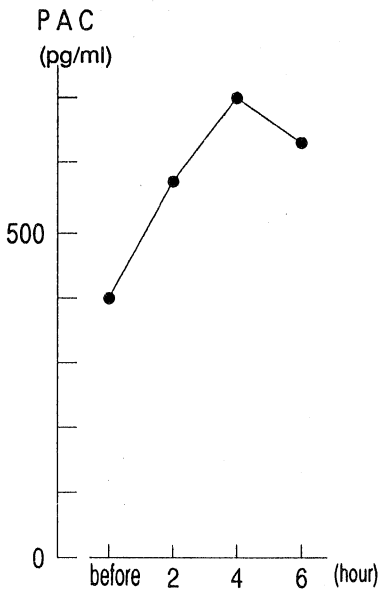


Fig. 2. Response of plasma aldosterone concentration (PAC) to ACTH load.

漿アルドステロンの高値にもかかわらず仰臥位, 座位ともほぼ正常範囲内で経過した。また, 多飲・多尿, 脱力などの症状も認められなかった。

考 察

アルドステロンは副腎皮質球状層から分泌される鉱質

コルチコイドであり, 生理的にはその分泌調節は主としてアンジオテンシンII, ACTH, カリウムイオン濃度, ナトリウムイオン濃度の4因子によって行われている¹⁾³⁾。アルドステロン過剰分泌の臨床像は腎における水・電解質代謝異常, つまり, 腎の遠位尿細管におけるナトリウムイオン再吸収促進作用とカリウム・水素イオン排泄促進作用によるもので, 高血圧, 低カリウム血症, 代謝性アルカローシスなどの特徴的な臨床像を呈する。

1) 高アルドステロン血症の診断と鑑別診断

一般に, アルドステロン過剰分泌を示す疾患として, アルドステロン産生副腎腺腫による原発性アルドステロン症, 副腎の過形成による特発性アルドステロン症, 糖質ステロイド反応性アルドステロン症, 副腎癌によるアルドステロン症などの副腎原発性疾患と, Batter 症候群, レニン分泌性腎腫瘍, 腎血管性高血圧や肝硬変およびネフローゼ症候群などに出現するような続発性アルドステロン症とがあり, これらの疾患の鑑別は臨床所見, ホルモン基礎分泌測定, 内分泌学的負荷試験, 各種画像診断などにより総合的に行われる。

内分泌学的には, 副腎原発性のアルドステロン過剰症ではアルドステロン値の高値に加え血漿レニン活性の抑制が, 続発性アルドステロン症では血漿レニン活性の上昇が認められる。

内分泌負荷試験⁴⁾⁵⁾においては, 原発性アルドステロン症では, 血漿レニン活性はレニン分泌刺激によって上昇せず, アルドステロン抑制試験にも反応しないとされて

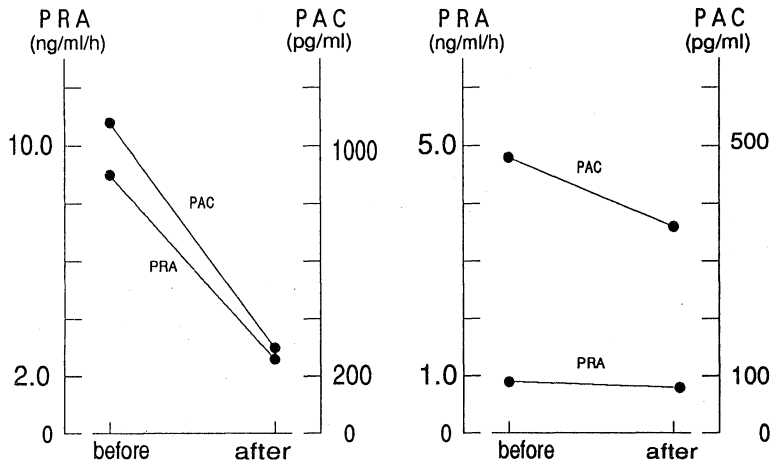


Fig. 3. Responses of plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) to suppressing maneuvers.

Left panel shows responses to 2,000ml-saline infusion.

Right panel shows responses to dexamethasone.

いるが、特発性アルドステロン症では、レニン刺激試験に対し軽度の反応を示し、ACTH 負荷に対する反応は弱く、アンジオテンシンII 負荷に対して過剰に反応を示すなどの特徴を有するとされ⁹⁾、内分泌負荷試験によって副腎原発性疾患群間の鑑別が可能であると考えられている。

しかし、近年の検討では、原発性アルドステロン症や特発性アルドステロン症であるにもかかわらず、正常血清カリウム値を示す例⁶⁾、レニン分泌刺激に反応する例⁷⁾、正常血圧を示す例⁸⁾、正常アルドステロン値を示す例⁹⁾などの、非典型的な症例の報告が増加してきている。とりわけ Bravo ら¹⁰⁾はアルドステロン過剰症 80 例 (原発性アルドステロン症 70 例、特発性アルドステロン症 10 例) を対象にして検討した結果 22 例に正常血清カリウム値を、22 例に正常レニン活性値を認めたと報告している。このように副腎原発性アルドステロン過剰症の臨床像、検査所見には腫瘍の自律性分泌能の不安定性、産生されるアルドステロンの生物学的効果の不安定性、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系・ACTH・カリウムイオン以外の刺激物質の存在¹¹⁾や診断確定前に投与された降圧薬など多くの因子が影響するものと考えられる。

さらに画像診断的にも原発性アルドステロン症では副腎腫瘍は比較的小さいため、副腎腺腫の局在診断の精度は副腎シンチにおいては 47%¹²⁾、副腎 CT においては 83%¹⁰⁾にすぎないと報告があり、とりわけ直径 1.0 cm 以下の小腫瘍の場合に陰性と判断される症例が増加

するものと考えられている¹³⁾。

以上のように、アルドステロン過剰血症を示す疾患の鑑別は過去に考えられていたほど容易でない場合が多く、さらに、それぞれの疾患において非典型的な症例も存在すると考えられる。

2) 本症例の問題点

本症例は、健康診断で初めて血圧高値を指摘されたが、高血圧以外の特異的な臨床症状や身体所見が欠如しており、臨床検査で血漿レニン活性が高値を示さなかった点から続発性アルドステロン症は否定される。

さらに、本例の場合明らかな水・電解質異常は認められず、安静時の血漿レニン活性も低値を示さず、また、レニン分泌刺激の二者負荷試験や三者負荷試験のいずれに対しても正常パターンの反応を示し、アルドステロン分泌抑制試験 (生理食塩水負荷) においても抑制反応が認められたことから副腎原発性の高アルドステロン血症の臨床像としては非定型である。さらに腹部エコー・CT などの画像診断において副腎に腫瘍像が認められず、副腎シンチグラフィ上、左右副腎の摂取率に差がなかった。

原発性および特発性アルドステロン症の非典型例に関する報告では、原発性または特発性アルドステロン症の約 27.5% が正常カリウム値を示すとされている¹¹⁾。その理由として高アルドステロン症の罹病期間が短かくカリウムの喪失量が少ないことや薬物投与の影響などが考えられている^{11,14)}。

また、原発性アルドステロン症であるにもかかわらず

正常レニン活性を示すこともあるがこのような例では検査前に減塩食、降圧利尿薬の投与が行われており、これが循環血漿量を減少させてレニン分泌刺激が生じる結果と考えられている。レニン分泌刺激試験に反応を示す例についても、そのほとんどが負荷試験実施前にスピロラクトン¹⁵⁾などの降圧利尿薬またはカルシウム拮抗薬¹⁶⁾が投与されており¹⁷⁾、無治療例でこのような非特異的な臨床像を呈する症例は極めて少ないものと考えられる。

本症例は、正常カリウム値を示し、血漿レニン活性正常、レニン分泌刺激、アルドステロン抑制試験に対して正常の反応を示す本態性アルドステロン症または画像上診断できない微小腫瘍による原発性アルドステロン症の可能性が考えられる。しかし、1)当科受診以前に降圧薬を含めた治療が行われていない、2)血中アルドステロン値の著明な高値にもかかわらず、尿中アルドステロン値は頻回の検索でも常に10 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以下の正常値を示した。3)一般にアルドステロン症の高血圧は“治療抵抗性”であることが特徴的である¹⁰⁾にもかかわらず本症例では安静によって降圧した、などの点で、既報の非典型的な原発性または特発性アルドステロン症とは異なった特徴を有していると考えられる。

さらに本例における興味深い問題点は、高血圧は軽度で安静のみで降圧していること、血漿アルドステロンは著しい高値を示したにもかかわらず尿中アルドステロン値が正常範囲内にあったことなどから、本例の場合高血圧と血漿アルドステロンの異常高値が無関係である可能性が示唆されることである。すなわち本症例で測定されたアルドステロンは生物学的な活性を有さない可能性があり、この点についてはさらに検討が必要と考えられる。

おわりに

著明な高アルドステロン血症を呈する高血圧症にもかかわらずアルドステロン症としての特徴的な臨床症状を示さず、各種の内分泌負荷試験に正常反応を示したことから本態性高血圧症と診断された興味ある症例を経験し報告した。本例は高血圧とアルドステロンの関係を考察する上で重要な示唆を与えるものである。

本論文の要旨は日本循環器学会第69回近畿地方会(平成2年6月30日、奈良市)において発表した。

文 献

- 小島元子：原発性アルドステロン症にみられるステロイド分泌異常について。日内分泌会誌。54：246,1978.
- Hoefnagels, W. H. L., Drayer, J. I. M., Smals, A. G. H., Benraad, T. J. and Kloppenborg, P. W. C.: Nocturnal, daytime, and postural changes of plasma aldosterone before and during dexamethasone in adenomatous and idiopathic aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 1330, 1980.
- Ganguly, A., Merada, G. A., Luetscher, J. A. and Dowdy, A. J.: Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: Distinction between adenoma and hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 765, 1973.
- 春山和見, 福地総逸: 新内分泌負荷試験: 鈣質コルチコイド. *ホルモンと臨床* 31: 59, 1983.
- Streeten, D. P., Tomycz, N. and Anderson, G. U.: Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 67: 403, 1979.
- Conn, J. W., Cohen, E. L., Rovner, D. R. and Nesbit, R. D.: Normokalemic primary aldosteronism: A detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA* 193: 200, 1965.
- 高橋伯夫, 川田公一, 福山正紀, 岡林秀興, 寒原誠一, 吉村 学, 伊地知浜夫: レニン分泌刺激に反応した原発性アルドステロン症の一例. *ホルモンと臨床* 35: 222, 1987.
- Kono, K., Ikeda, F., Oseko, F., Imura, H. and Tanimura, K.: Normotensive primary aldosteronism: Report of a case. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52: 1009, 1981.
- Nomura, K., Han, D. C., Jibiki, K., Demura, H., Tsushima, J. and Shizume, K.: Primary aldosteronism with normal aldosterone levels in blood and urine. *Acta Endocrinol.* 110: 522, 1985.
- Bravo, E. L., Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Fouad, F. M., Textor, S. C., Gifford, R. W. and Vidt, D. G.: The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am. J. Med.* 74: 641, 1983.
- Carey, R. M., Sen, S., Dolan, L. M., Malchoff, C. D. and Bumpus, F. M.: Idiopathic hyperaldosteronism: A possible role for aldosterone-stimulating factor. *N. Engl. J. Med.* 311: 94, 1984.
- Weinberger, M. H., Grim, C. E., Hollifield, J. W., Kem, D. C., Ganguly, A., Kramer, N. J.,

- Yune, H. Y., Wellman, H. and Donohue, J. P. :** Primary aldosteronism: diagnosis, localization and treatment. *Ann. Int. Med.* **90**: 386, 1979.
- 13) **Linde, R., Coulam, C., Battino, R., Gerlock, J. and Hollifield, J. :** Localization of aldosterone-producing adenoma by computed tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **49**: 642, 1979.
- 14) 中嶋凱夫, 川村俊三, 小島元子, 荒井 茂, 前田邦彦, 笹野伸昭: フロセミド, レニン分泌抑制刺激に反応した正K血性原発性アルドステロン症の1例. *臨床と病理* **143**: 87, 1987.
- 15) **Brown, J. J., Ferriss, J. B., Fraser, R., Haywood, E., Lever, A. F. and Robertson, J. I. S. :** Comparison of surgery and prolonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess and low plasma renin. *Br. Med. J.* **1**: 729, 1972.
- 16) **Nadler, J. L., Hsueh, W. and Horton, R. :** Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **60**: 896, 1985.
- 17) 内田健三, 竹田亮祐, 森本真平, 齊藤善藏, 能登康夫, 波佐谷兼綱, 宮森 勇, 上田 操, 熊沢年泰, 宮本正治, 川東正範: 原発性アルドステロン症患者の Spironolactone 治療: 高血圧, 低K血症およびレニン活性抑制の回復過程について. *日内分泌会誌.* **49**: 283, 1973.