

臨床懇話会

## 第 335 回東京医科大学臨床懇話会

### 原発性アルドステロン症の一症例

#### A case of primary aldosteronism

日 時: 平成 15 年 11 月 20 日 (木) 17:00~18:00

場 所: 東京医科大学病院 6 階 臨床講堂

当番教室: 内科学第二講座

関連教室: 内科学第三講座

泌尿器科学講座

病院病理部

司会者: 近森大志郎 (内科学第二講座助教授)

発言者: 五十嵐祐子 (内科学第二講座)

高田 佳史 (内科学第二講座)

三輪 隆 (内科学第三講座)

青柳貞一郎 (泌尿器科学講師)

芹澤 博美 (病院病理部助教授)

#### はじめに

近森: 今回の臨床懇話会は「原発性アルドステロン症の一症例」ということで、高血圧の中で原因が特定される二次性高血圧のうち頻度の高い疾患を取り上げました。予め症例の要約を配布してありますが、今回の症例は典型的な症例であり、学生諸君にも理解していただけるのではないかと思います。ではさっそく症例提示から始めさせていただきたいと思います。最初は第 2 内科の五十嵐先生です。宜しくお願いします。

#### 症 例

五十嵐: 症例は 56 歳男性です。高血圧の精査と加療を主訴として当院に来院されました。

既往歴としては、40 歳時に腸閉塞を保存的に治療しています。56 歳に頬部の嚢腫の手術をしています。家族歴ですが、両親に高血圧症を認めています。

現病歴ですが、平成 11 年に近医にて高血圧を指摘され、内服加療を開始されています。以後、血圧のコントロールが不良ということで、平成 13 年に近医か

ら精査加療目的にて当科に紹介受診となりました。

外来での採血検査で低 K 血症を認め、二次性高血圧のスクリーニング検査では高アルドステロン症、低レニン血症を認めたため精査加療目的にて入院となりました。

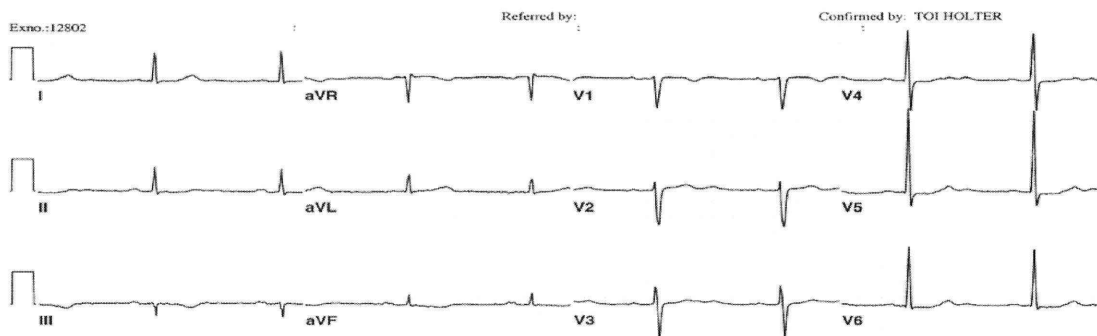
入院時現症では降圧薬内服にて、血圧は 168/92 mmHg と高値を示していました。血圧の左右差は認めませんでした。脈拍は 60/分で整。心音にて 3 音、4 音は聴取せず、心雑音も認めませんでした。呼吸音にも異常を認めていません。頸部および腹部の血管雑音等は聴取せず、顔面や下腿の浮腫等も認めていません。眼底所見では高血圧性変化を軽度認めました。さらに、神経学的所見では特記すべき異常は認めませんでした。

入院時の採血検査の中の異常値では、K が 2.3 mEq/l と著明な低 K 血症を認めています。内分泌検査では血中のアルドステロンが 31 ng/ml、血中のレニン活性が 0.1 ng/ml/hour、高アルドステロン、低レニン血症を認めています。コルチゾールや ACTH は特に問題はありませんでした。

入院時の心電図 (図 1-a) を示します。血清 K が 2.3

### 入院時心電図

### K 2.3mEq/l



### 退院後心電図

### K 4.0mEq/l

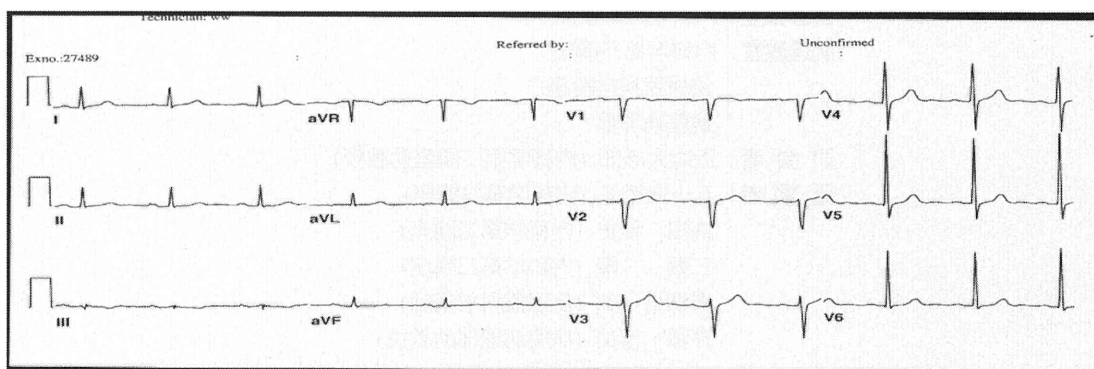


図 1 心電図：a は入院時、b は治療後

mEq/l の際の心電図です。低カリウムには特徴的な心電図で、QT の延長が著明に認められます。それによって T 波が平坦化しており、この後に著明な U 波が出現しています。さらに高血圧による左室肥大の傾向が認められます。

入院後は画像診断を中心として原因検索を進めました。まず、腹部 CT (図 2-a) と腹部 MRI (図 2-b) を実施して副腎の形態を調べました。CT・MRI のいずれでも矢印で示すように、右の副腎に約 12~13 mm 大の小結節を認めました。腹部エコーも施行しましたが、同様に位置・大きさで腹部 CT・MRI に一致した腫瘍が確認されました。以上より原発性アルドステロン症が疑われるために、<sup>131</sup>I アルドステロール副腎シンチを施行しました (図 3)。背面からの画像所見ですが、右副腎のほうに左よりも高集積を認め、明らかな左右差を認めています。CT・MRI でみられた右副腎の腫瘍に亢進したアルドステロン分泌能があることが分ります。

次にカテーテル検査で実際にアルドステロンの分泌に左右差があるかを確認しました。副腎静脈採血に

よりそれぞれの静脈でのアルドステロン濃度を調べる方法です。図 4 に血液サンプル採取した部位を解剖学的に示しています。1 番から 6 番の 6 か所でサンプリングしました。解剖学的に右副腎静脈というのは、直接下大静脈から出ています。手技に非常に差がありまして、手技による刺激などである程度、アルドステロンとコルチゾールの値がかなり異なることがあります。本症例では図 4 に示すように、右副腎静脈は 400 ng/dl 以上という異常高値を示しています。左副腎静脈は正常であるため、有意な左右差を認めるといえます。さらに、コルチゾールとアルドステロンの比により採血手技による異常値を補正する方法も確認いたしました。左副腎静脈ではアルドステロンとコルチゾールの比が 0.8、右では 3.9 と明らかに 0.8 から 3.9 へと約 4 倍ほど増加しており有意差と考えていいと思われま。なお、アルドステロンとコルチゾールの日内変動は保たれていました。

以上の採血検査、画像所見およびカテーテルによる採血データをまとめます。第一に、一般血液検査にて低 K 血症、低レニン血症、高アルドステロン血症を認

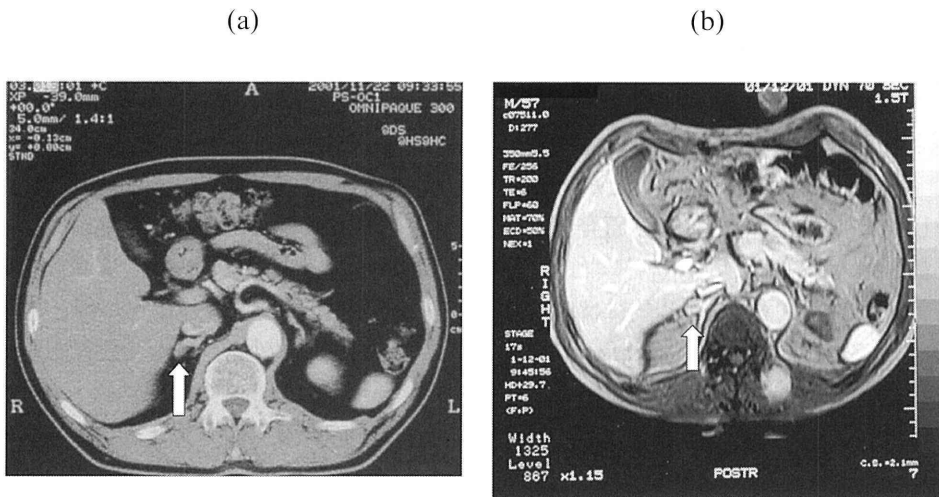


図2 副腎の画像診断: a CT, b MRI

<sup>131</sup>Iアドステロール副腎シンチ

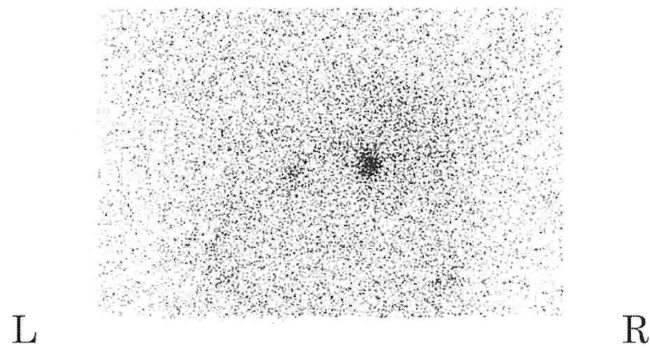


図3 <sup>131</sup>I アルドステロール副腎シンチグラム

	aldosterone (A) ng/dl	cortisol (C) μg/dl	A/C
① 左副腎静脈	210	250<	0.8
② 右副腎静脈	400<	103	3.9 ↑
③ 左腎静脈	49	45.4	1.1
④ 右腎静脈	32	14.4	2.2
⑤ 下大静脈 (上部)	280	22.4	12.5
⑥ 下大静脈 (下部)	34	17	2.0

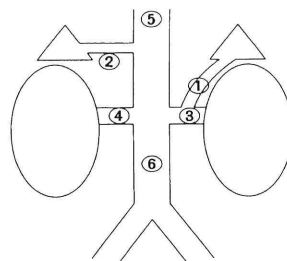


図4 副腎静脈採血

めています。第二に、画像診断より右片側性の腫瘍が認められました。第三に、カテーテルを用いた選択的な腎静脈採血にて右の副腎静脈でアルドステロン濃度の上昇が確認されました。アルドステロン分泌の日内変動は正常で ACTH に依存していることが分ります。以上を総合しまして右副腎腺腫による原発性アルドステロン症と診断いたしました。

治療について簡単に説明します。基本的には血圧のコントロールが重要ですが、本症例では nifedipine を 40 mg と低 K 血症の補正として spironolactone を 50 mg の内服を開始しました。また、外科的治療ですが、片側性病変で腺腫の場合は切除術の適応となります。これに対して、両側性病変は過形成が多く、原則的には内科的治療となります。本症例は副腎摘出術の適応であり、泌尿器科にて手術予定を決めた後、一旦退院となりました。なお、退院後の心電図 (図 1-b) では、カリウム値が 4.0 mEq/l まで回復しているため、入院時にみられた低 K 血症の心電図所見は消失しています。

近森: どうもありがとうございました。これまでの経過のところで、学生諸君あるいはその他の先生方も含めて何か質問はありませんか。

学生諸君にとくに覚えておいて欲しいことが一つあります。高血圧症例の経過においてカリウム値が低いということは、二次性高血圧の中でも原発性アルドステロン症をすぐ疑うことが可能だと思います。しかしながら、試験問題の場合はカリウムの値は伏せておいて、心電図で左室肥大の所見だけではなく、T 波が平坦化をして U 波が出ていることから本症を診断させる問題が出ます。この点も含めてよく覚えておいてください。

では続いて第 3 内科の三輪先生から、アルドステロン症の内分泌学的特徴と診断についてコメントをいただきたいと思います。では三輪先生、宜しくお願いします。

### 原発性アルドステロン症の内分泌学的特徴

三輪: 御呈示頂いた症例は、原発性アルドステロン症としては典型例と考えられ、本日この会に参加されている学生さん達の臨床学習にとっては大変有意義であろうと思われます。ただし、これから原発性アルドステロン症の内分泌学的特徴という点でお話をさせて頂くにあたりましては、多少、典型例の話からは逸脱する点もありますことをご了解下さい。まず本症

例にも当てはまる原発性アルドステロン症典型例の特徴です。原因としては通常径 3 cm 以下、重量 6 g 以下の片側性副腎腺腫が多く 80~90% を占めること、2:1 で左側が多いこと、が報告されています。残りの約 10% は過形成病変であり、こちらは両側性が多いとされています。稀には副腎皮質癌が原発性アルドステロン症の原因となることがありますが、その場合の腫瘍径は 6 cm 以上と大きいことがほとんどで、形も不整であること、男性ホルモンや女性ホルモンなどの過剰分泌を伴うことが多い等が特徴とされています。

一方、昨今原発性アルドステロン症に関連して問題になっていることとして、典型的な徴候や検査所見を認めない病態が、我々が考えているよりも実は多いのではないかということが挙げられます。つまり、かつて原発性アルドステロン症は全高血圧患者の 0.5~1% を占めるにすぎないと考えられてきたわけですが、6 mm 以下の病変は detect できないという画像診断の限界や、後述するように血中カリウム異常を示す例は思っているほど多くないことなどを考えると、少なく見積もっても 5%、多い場合は 10% 程度存在するという報告が 2001 年にされました。本邦における原発性アルドステロン症につきましては、社会保険中央病院の大村先生らのグループが精力的に研究報告を行われており、本日お話しさせて頂く内容も大村先生の書かれたものよりの引用が中心です。その中でも、日常臨床で原発性アルドステロン症を見逃している可能性については同様の指摘があり、臨床医に警鐘を鳴らす内容となっています。以上の点をふまえて、原発性アルドステロン症の内分泌学的特徴をお話しして参ります。

まず、確認すべきは我々内分泌内科医の役割は何かと言うことです。言うまでもなくそれは的確な診断にあるわけですが、本症の診断に当たっては何よりまして治療を視野に入れた診断でなくてはなりません。手術に関しましては後ほど泌尿器科の青柳先生から詳しいお話があることと思われませんが、我々にとって最も重要な点は手術を行うべきものか、手術は選択できないものかを診断すべきことです。お示し致しましたシェーマはその点をふまえての原発性アルドステロン症の分類です (表 1)。やや細かく分けられておりますが、大事な点は片側性病変か、両側性病変かということであり、癌を別にすれば片側性病変が手術適応を有するもの、両側性は原則として手術を行わないものと考えられます。片側性病変のうち大多数を占める



表1 原発性アルドステロン症の原因に基づいた分類

原発性アルドステロン症の原因	
片側からの過剰分泌	両側からの過剰分泌
アルドステロン産生腺種 (APA)	特異性アルドステロン症 (IHA)
アルドステロン産生微小腺種 (APmicroA)	原発性副腎過形成
片側性副腎過形成	グルココルチコイド奏功性アルドステロン症
片側性多発副腎皮質微小結節	
アルドステロン産生副腎癌	

のがアルドステロン産生腺種、いわゆる Conn 症候群と呼ばれる疾患であり、両側性病変の多くが特異性アルドステロン症であることはすでに御承知の通りです。それ以外にも表にお示ししますような種々の病態があり、これらはいずれも、画像を含めたスクリーニング検査のみでは確定診断が困難です。最終的に重要な意味をもつのが副腎静脈サンプリングになるわけですが、次にそれに至るまでの診断の道筋を、順を追ってご説明致します。

まず、アルドステロンの過剰分泌を証明することが必須であり、血漿レニン活性 (PRA (ng/ml/hr): plasma renin activity) と血漿アルドステロン濃度 (PAC (ng/dl): plasma aldosterone contents) との比 (ARR: aldosterone renin ratio) が重要です。諸家の報告に多少の差異はありますが、ARR > 20~50 をもって有意の上昇とすることが多いようです。なお、周知のようにアルドステロンやレニンというのは、採血条件 (姿勢・塩分制限の度合・降圧剤の有無) によって値が大きく変動致しますので、その点の注意は必要です。ARR でアルドステロンの過剰分泌が疑われたケースでは、次に確認試験としてカプトプリル負荷試験を行うことが勧められています。標準的にはカプトプリル 50 mg 内服後 90 分の ARR (ARR 90 min) をもって判定し、20 以上で有意な上昇とされています。以上の検査は外来で施行可能ですが、有意な所見を認めた場合は原発性アルドステロン症の可能性が強いと判断し、次いで片側性か両側性かを判断する必要があります。ここで有益なのが副腎静脈サンプリングです。非侵襲という検査ではありませんので原則は入院にて行われますが、最終的な治療を決定するという診断的重要性を考えますと、原発性アルドステロン症が疑われる症例にはぜひとも行うべきものと考えられます。副腎静脈サンプリングで得られたデータの評価

表2 原発性アルドステロン症の診断基準

原発性アルドステロン症の診断 — 副腎静脈サンプリング —
1. Magill の診断基準 (J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1066) 患側アルドステロン/健側アルドステロン > 4 で有意
2. Rossi の診断基準 (J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1083) 患側 (アルドステロン/コルチゾル)/健側 (アルドステロン/コルチゾル) > 2 で有意
3. 大村らの基準 (日本内分泌学会雑誌 2000; 76: 112) ACTH 負荷 30 分後のアルドステロン > 1,400 ng/dl で過剰分泌と判断 適正サンプリングの判断はコルチゾル > 200 μg/dl でおこなう

法についても、大村先生らの報告があり、『適正サンプリングの判断をコルチゾル > 200 μg/dl で行ない、ACTH 負荷 30 分後のアルドステロン > 1,400 ng/dl で過剰分泌と判断する』という彼らの基準を適用すれば、病理学的に確定診断がついた症例での正診率が 98% であったとされています。他にも、2001 年の *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* には、他の報告者による原発性アルドステロン症の局在に対する副腎静脈サンプリング診断基準が 2 つ示されていますが (表 2)、正診率では大村らの基準よりは幾分か劣るようです。

以上のような手順で、多くの高血圧患者の中から原発性アルドステロン症を診断していく必要があるわけですが、初めに述べさせて頂いたように、本邦高血圧患者約 3,300 万人のうち少なくとも見積もって 5%、165 万人が原発性アルドステロン症である可能性があるとするならば、その多くは見逃されていることとなります。その原因の一つとして、自らも反省しなければなりません、原発性アルドステロン症 = 低カリウム血症ということにとらわれすぎていることがあるかもしれません。最近のいくつかの発表では低カリウム血症をきたす原発性アルドステロン症は 30% 以下とも言われており、今後高血圧症を見る際には、この点にも十分留意し診療に当たる必要があるものと思われる。以上です。

近森: どうもありがとうございました。では三輪先生のお話について何か質問はありませんか。少しレベルが高くてちょっと戸惑った学生諸君もいるかもしれませんが、伝統芸能には『形に入って形から出る。』という諺があります。最初の症例呈示では原発性アル

ドステロン症の典型的な形に入って、その後の三輪先生のお話はその形から出た内容でした。つまり、実際の医療の現場では典型例から離れたかなり難しい症例も多いという現状を話してもらったわけです。その難しい中でただ1つだけ、しっかり覚えておいてもらったほうがよいのが、カプトプリル負荷試験です。この検査は原発性アルドステロン症の診断に非常に有用です。具体的な検査方法や判定について、もう一度勉強しておいて下さい。

では続けて、原発性アルドステロン症の手術的治療について、泌尿器科の青柳先生にお話ししたいと思います。

### 原発性アルドステロン症の手術的治療

**青柳:** 副腎の手術と言いますと、施設によっては一般外科で扱っているところもありますが、後腹膜にある臓器、腎臓に接してある臓器ということで、泌尿器科で実施する機会が多い手術です。副腎の手術というのは、標準的には開腹なり後腹膜的にアプローチする開放手術。それから最近では、腹腔鏡・後腹膜鏡を用いる手術というのが一般的になりつつあります。

副腎の解剖を見てみますと、非常に深いところにあって右副腎は下大静脈に接しています。一方、左副腎は大動脈に接してしかも脾臓の奥の裏側にあるので、腹部前面からアプローチする場合、非常に深いところで手術をしなければいけないということになります。

ですからいわゆる開放手術の場合には、腹部前面からの前方到達法では腹部正中切開或いは肋骨弓下切開で、かなり大きい切開創を用いないとアプローチできません。横からの側方到達法では後腹膜の方から腎臓摘出と同じような形でアプローチします。背部からの後方到達法が一番距離的には近いのですが、ちょっと筋肉を分けていったりするのに難しい面もあります。

表3 日本における腹腔鏡的副腎手術 (1999年まで)

診 断	症 例 数
アルドステロン症	155
クッシング症候群	61
Preclinical クッシング症候群	21
褐色細胞腫	16
非活動性腺腫	87
嚢胞	10
Myelolipoma	9
副腎癌	4
他	7
	370

Yoshida O. et al. Eds. Recent advances in endourology 1. Urologic Laparoscopy, pp 39, 1999 Springer から改変

いずれにしても、副腎を摘出する手術は大手術だという認識で以前は行われていました。そこで、より侵襲の少ない腹腔鏡手術が薦められてきた訳です。この患者さんは、当初腹腔鏡の摘出が試みられたのですが、40歳のときに罹患した腸閉塞のために腸管の癒着が強く、腹腔鏡手術を断念して途中で開放手術に変更しました。

腹腔鏡の手術は、一般外科ですと胆石の手術等で非常にポピュラーになっています。泌尿器科では1991年にアメリカで腹腔鏡を用いて腎摘をしたという報告が世界で初めてあり、1992年には日本で副腎を腹腔鏡で摘出したという報告がなされました。表3に1999年までの日本における腹腔鏡的副腎手術370症例のまとめを示します。先程、三輪先生のお話にもありましたように、アルドステロン症の手術が最も多く、以下、副腎の疾患の頻度に従って手術が行われているようです。ただし、褐色細胞腫や癌腫は術中合併症や根治性の問題から適さないと言われています。

内視鏡的に副腎摘出を行う場合、経腹腔的な場合と後腹膜的な場合で少しアプローチの仕方が異なります。最終的にどちらを選択するかは術者の好みや慣れによります。副腎は腎臓と共に Gerota の筋膜に覆われていますが、手術で大事な事は血管の処理を確実に行うことです。特に右副腎は一番太い中心静脈が下大

表4 副腎の各種手術の比較

	腹腔鏡	後腹膜鏡	Open
手術時間 (分)	205.6±80.5	259.5±78.5	143.0±43.2
術中出血量 (ml)	115.6±98.4	152.9±115.8	216.0±125.7
歩行開始までの日数	1.4±1.1	1.6±0.7	2.4±1.0
食事開始までの日数	1.9±0.9	1.1±0.2	2.5±0.9

Yoshida O. et al. Eds. Recent advances in endourology 1. Urologic Laparoscopy, pp 55, 1999 Springer から改変

静脈に直接注ぐので、細心の注意が必要です。腹腔鏡的手術では、1.5 cm ぐらいの傷が3つないし4つ残るだけで済みますので、患者さんはその後の痛み等が少なくてよいということになります。

表4に副腎の各種手術の比較を示します。以前より施行されているいわゆる開放手術の場合、手術時間は腹腔鏡手術よりも1時間から1時間半ぐらいは短くて済みます。しかしながら、開放手術は筋肉を切るために術後痛みが残りますし、腹腔鏡で行う場合には非常にこまめに止血をしていくのに対して、出血量も多くなります。腹腔鏡手術は筋肉を切りませんので、歩き出すまでの日数が非常に早いという利点があります。ほとんどの人は翌日から歩けます。開放手術では多くの場合は2、3日ベッド上で痛くて動けないということがあります。それから食事開始までの日数でも、後腹膜的に腹腔鏡で手術をした場合には、腸管をまったく触ったりしませんのでほとんど翌日から食事が開始できます。このように術後に大変楽だということで腹腔鏡の手術は低侵襲だと言われるわけです。

腹腔鏡の副腎手術をしたときの手術後の合併症で最も多いのは血管損傷で、統計では副腎静脈から4%、下大静脈から出血したというのも0.5%にみられたという報告があります。それから術後の合併症としては、止血のためのクリップの掛け方が不十分であったために出血をきたした例が1.6%程あると報告されています。それ以外にも、他の手術と同じような合併症はありますが、一般的な話として腹腔鏡手術には合併症は少ないと言えると思います。

副腎の手術というのは今どこの施設でも腹腔鏡的に行うのが一般的になってきているので、腹腔鏡の手術を中心にお話ししましたが、腹腔鏡手術の適応というのは少なくとも、①治療としての医学的欲求を満たす、②本当に低侵襲である、③安全である、の3点が条件といえます。安全に手術ができるのでなければ本当に低侵襲とは言えないということです。それから訓練によってどの外科医でもできる手技でないといけないということがはっきり言えると思います。自分は腹腔鏡で何でもできるのだという限られた名人にしかできない手技というのはかえって危険です。十分に訓練をして安全にできるという前提があって初めて手術をすべきであると思います。

日本内視鏡外科学会の指針では、助手として腹腔鏡手術10例以上の経験があって、指導医の下で10例以上術者の経験がある人は、初めて1人で独立して腹腔

鏡の手術をやってもよいということが提言されています。また、手術に際して最も大事なことは、何か問題があったときにいつでも開腹手術に変更できるということが大事です。それが安全にできるための最低条件です。このために、40分ルール、2時間ルールという考え方がありまして、腹腔鏡の手術を始めて最初の40分で、この患者さんは腹腔鏡で全部手術してよいかどうかをまず考えてそこで判断をする。よしこれなら腹腔鏡でいけそうだと決めて手術を進めて行って、2時間位経った時点でこのまま腹腔鏡で最後までいけるかをもう一度考える。進捗状況に問題がなければ続行し、途中で出血してきて止血コントロールもうまくつかないというときには、その場で開放手術に変更する。そのような考え方があります。この見極めをきちんとする技量がないと真の意味での腹腔鏡手術ができるとは言えないということです。安全な腹腔鏡手術のためにはこういったことを十分考えていかないといけないと考えています。

近森：青柳先生どうもありがとうございます。世間一般の常識では、現在でも腹腔鏡手術は高度先進医療の中に含まれるというように流布されていますが、これだけの経験が蓄積されたので、一般化されたと考えてよろしいですか。

青柳：かなり一般化されていまして、保険適応も通っていますので、必ずしも高度先進とは言えない面もあると思います。

近森：腹腔鏡手術については、最近いろいろ問題になりました。ではどういったことで問題が起きるのか、逆に問題を起こさないようにするためにはどうすればいいのか。特に、40分ルール・2時間ルールを適応することで安全性を図るという実際の医療現場の考え方、さらに、患者さんの安全を第一に考えるというフィロソフィーも含めてお話しいただきましたが、何かご質問はないでしょうか。是非このことは青柳先生に聞いておきたいということはありませんか。腹腔鏡手術は非常によい手術だから泌尿器科に入局して教えてもらいたいということでもよいですけども、如何でしょうか。

あとは青柳先生、10例の助手、10例の術者としてのそれぞれの経験が必須であるというように内視鏡外科学会のガイドラインにありましたが、ただその根本には通常の標準的開放手術をいつでもできるだけの技量があるということですね。

青柳：もちろんそうです。ですから来年度ぐらいか

ら腹腔鏡手術の専門医制度をつくらうということになってはいますが、その基本は、各科の専門医の資格を持っているというのが前提条件になります。

### 原発性アルドステロン症の病理所見

**近森:** どうもありがとうございました。先ほどの手術ビデオにもありましたように、副腎の組織は最後に袋に入れて取り出されて来たわけですが、また三輪先生からは組織を見てみないと最終診断ができない場合も多々あるということですが、病理部の芹澤先生からアルドステロン症の病理についてのお話をいただきたいと思います。では先生、宜しくお願いします。

**芹澤:** 担当の先生方のお話から、アルドステロン症が疑われ、そして確定されるに至った経緯がわかりました。さらに副腎に結節性病変が存在することが確認され、しかも片側性かつ機能性であると判断されることから、摘出術が適応となったわけです。

摘出された副腎は診断確認のために病理部に提出されました。副腎の断面(図5)には長径約1cmの結節が見られます。境界明瞭な結節で、均一な橙色を呈しています。原発性アルドステロン症あるいは非機能性の腺腫を考えさせる肉眼像です。副腎病変の診断には肉眼所見が重要です。単発性か多発性かも重要な要素です。両側性、多発性の結節は過形成を示唆しますし、単発性であれば腫瘍である可能性が高いと考えられます。

これに対して、組織学的所見のみでは腺腫と過形成

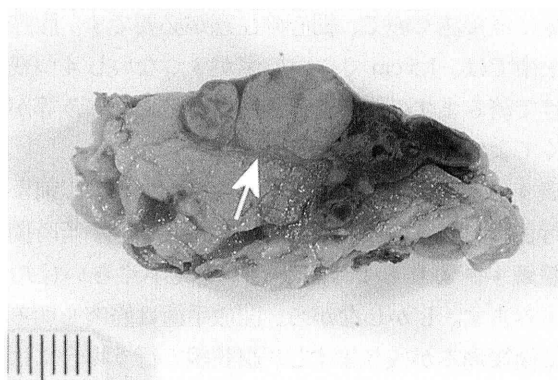


図5 副腎の肉眼的所見

性結節とを鑑別することは困難です。アルドステロン症では球状帯を構成している明るい皮質細胞からなる結節性病変(図6)となります。クッシング症候群の場合は明るい索状帯成分とリポフスチンを含んだ褐色調を呈する網状帯成分が混在することから識別することができます。

以上より、肉眼像、組織像を併せ、原発性アルドステロン症に矛盾しない副腎皮質腺腫と診断することができます。

**近森:** 芹澤先生どうもありがとうございました。組織学的所見についてはなかなか難しいところもありますけれども、それはある程度割り切ってマクロ標本の特徴を教えてくださいました。何か質問はありませんか。

### 原発性アルドステロン症の内科学的特徴

最初に典型的な症例をお示しましたが、かなり教

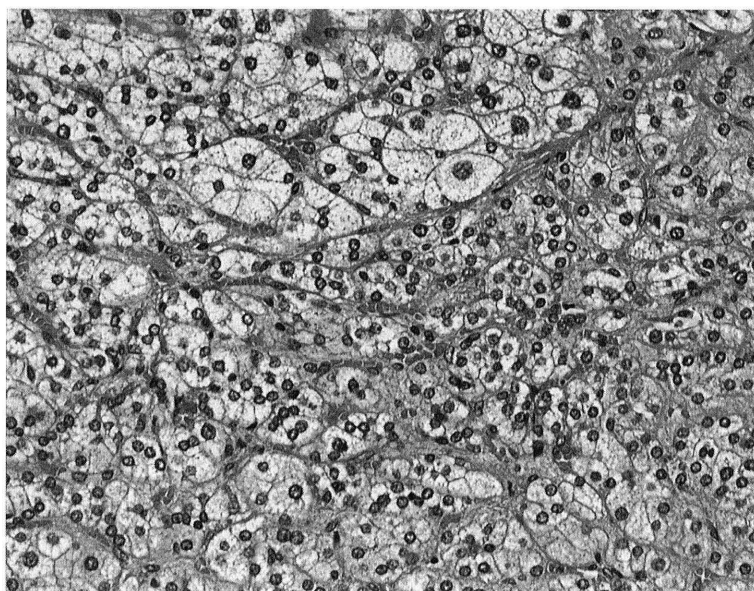


図6 副腎の組織学的所見

科書とはずれるような症例もあるということ三輪先生からご指摘頂きました。そういうことでここ数年間、第2内科で経験した原発性アルドステロン症のまとめを高田先生から話していただくことにしたいと思います。

**高田:** 最近5年間に第2内科で経験した原発性アルドステロン症についてレビューし、とくに心血管系の合併症について検討した結果をお話します。次に、最近循環器領域においてアルドステロンが循環器リスクホルモンとして重要な治療ターゲットとなっていることについて説明させていただきます。

第2内科では、最近5年間に原発性アルドステロン症の入院患者を9例経験しました(図7)。三輪先生のお話にありましたように最近の報告ではアルドステロン症は高血圧症の5%を占めると考えられています。すなわち、高血圧患者の20人に1人はアルドステロン症であり、本態性高血圧症と診断され見逃されている例がまだ多く存在する可能性があります。

患者の年齢は30~40歳代の女性が比較的多く、結果的に腺腫が8例、1例は片側過形成でした。当科を受診した理由は、妊娠中毒症を契機に診断された症例1と、心不全を発症した片側過形成の症例4を除きますと、高血圧や低カリウム血症の精査目的が多く、また心電図異常で受診した患者が3例いたことは、循環器

内科である当科の特徴といえます。初診時の心電図は、注意して判読すれば胸部誘導でのT波の平定化とU波の増高の所見から低カリウム血症がすぐに頭に浮かぶのですが、ST-T変化があることから虚血性心疾患を疑い精査となり、後日採血結果から低カリウム血症が分った症例もあり、常に電解質異常をも考慮すべきであることを反省させられました。低カリウム血症はほぼ全例に認めましたが、典型的な症状である四肢の筋力低下や脱力感、多飲多尿という症状が乏しいのも特徴でした。内分泌検査所見では、アルドステロン、レニン比 (ARR) は、全例で20以上であり、報告されているとおりスクリーニングには非常によい指標と考えられます。画像診断では、CTまたはMRIで全例10mm以上の腫瘤径であり描出可能でした。副腎静脈採血は患側の決定には極めて有用な検査と考えており、私達は全例に実施しています。片側過形成の症例4は、アドステロール副腎シンチグラフィで両側に集積があったため10年間にわたり内科治療を行っていましたが、難治性の心不全をきたしたため、外科手術の適応を考慮し副腎静脈採血を行いました。明らかな左右差を認めたため手術を行い心不全の改善が得られました。

手術は、ほとんどの例は泌尿器科で腹腔鏡下に実施していただいています。手術後の経過ですが、全例術

Case	Age/Sex	病因	症状	BP (mmHg)	K (mEq/l)	PRA (ng/ml/h)	PAC (ng/dl)	ARR	tumor (mm)	副腎静脈採血 患側/健側 PAC (PAC/C)	手術	術後経過	心血管系合併症
No.1	39/F	腺腫	子癩	206/116	3.8	0.1	33	330	左15	6.9	開腹	K正常化、 血圧低下、降圧薬(+)	左室肥大(妊娠中毒症) 心不全
No.2	38/M	腺腫	(-)	180/120	2.8	0.6	33	55	左10	17.4 (2.8)	腹腔鏡	K正常化、 血圧低下、降圧薬(+)	左室肥大
No.3	33/F	腺腫	(-)	166/110	2.0	0.1	39	390	右27	6.2 (4.9)	腹腔鏡	K正常化、 血圧正常化、降圧薬(-)	なし
No.4	68/M	片側過形成	浮腫	171/110	3.2	0.7	29	41	左20	170	腹腔鏡	K正常化、 血圧低下、降圧薬(+)	脳梗塞、心不全 腎不全、左室肥大
No.5	36/F	腺腫	(-)	170/94	3.4	0.1	29	290	右10	2.9	腹腔鏡	K正常化、 血圧正常化、降圧薬(-)	なし
No.6	57/M	腺腫	(-)	160/94	2.3	0.1	31	310	右12	1.9 (4.6)	開腹	K正常化、 血圧低下、降圧薬(-)	なし
No.7	52/F	腺腫	(-)	154/80	3.2	0.1	24	240	右25	2.2 (5.5)	開腹	K正常化、 血圧低下、降圧薬(-)	左室肥大
No.8	66/F	腺腫	(-)	178/78	2.8	0.8	21	26	左15	27 (10.3)	未	手術未施行 降圧薬継続中	脳出血、左室肥大
No.9	28/F	腺腫	(-)	160/104	3.0	0.7	39	56	左10	13.7 (1.8)	腹腔鏡	K正常化、 血圧低下、降圧薬継続中	腎不全、左室肥大

図7 第2内科で経験した原発性アルドステロン症のまとめ



後のカリウム値は正常化しています。血圧は全例で低下し、2例は完全な正常化、降圧薬が必要なくなった例は4例でした。

今回の検討で注目したのは心血管系の合併症です。心不全が2例、脳卒中が2例、腎機能障害が2例あります。さらに、9例中6例の患者が左室肥大を呈しており頻度が高いこと分かります。振り返ってみますと、心血管系合併症を伴っていない症例は降圧薬の中止が可能であったといえます。

ここでアルドステロンの心血管作用について説明いたします。従来、高血圧症の中でレニン・アンジオテンシン系が賦活化されている患者の予後は不良であるとされてきました。従って、アルドステロン症のような低レニン性の高血圧症の予後は良好であると長い間考えられてきました。ところが近年、アルドステロン症では予想外に心血管系の合併症が多いことが指摘されるようになってきました。最近、心血管系でのアルドステロン受容体が発見され、アルドステロンは腎臓での水・ナトリウムの貯留、カリウムの排泄の促進だけでなく、心筋肥大・繊維化をはじめとする種々の心血管系への直接作用を有していることが明らかになってきました。

2000年の日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインに示されている通り、高血圧性の臓器障害として、左室肥大・虚血性心疾患・脳卒中・腎障害などがあり、これらの重症度は直接高血圧患者の予後と関連しているため、早期から臓器障害の予防に努め、これを進展させないことが重要です。

原発性アルドステロン症の心血管系合併症を検討した国立循環器病センターの報告では、脳卒中、腎障害の頻度が多いことが示されています。また東京女子医大の成績では、本態性高血圧と副腎性高血圧、すなわち原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫のなかで、アルドステロン症が最も心エコーから推定した左室心筋重量が大きく、血漿アルドステロン濃度と心筋重量とは正相関することが示されています。

図8に示しますように、私達の経験した9例では本態性高血圧症と比較して、左室心筋重量が重い例が多く、降圧薬が中止できた症例は左室肥大のない場合でした。さらに興味深いのは、未治療の本態性高血圧において血漿アルドステロン濃度と左室重量は相関関係にあり、本態性高血圧においてもアルドステロンが心筋肥大に関与することを示唆する結果が得られた

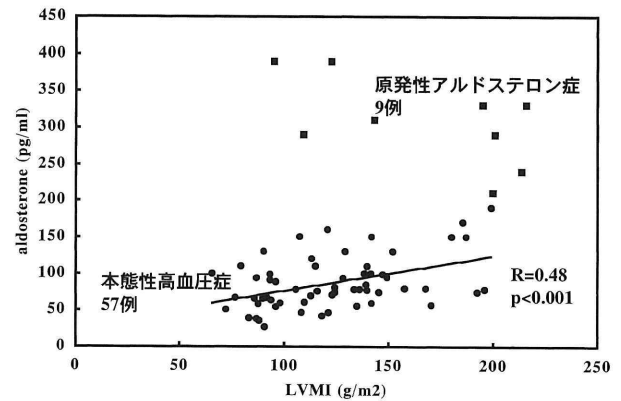


図8 血漿アルドステロン濃度と左室心筋重量との相関

ことです。

原発性アルドステロン症から少し話がそれますが、アルドステロンが如何に循環器疾患の病態に密接に関わっているかについて追加します。1999年、重症心不全患者の予後を検討した大規模臨床試験であるRALES試験により、ACE阻害薬などの従来の標準的治療にアルドステロン受容体拮抗薬であるスピロラクトンを25mm併用することで予後の改善、すなわち、総死亡が30%、心不全入院が35%低下することが報告されました。心臓血管病の終末像ともいえる重症心不全の予後が、アルドステロンの抑制により著明に改善したことは、心臓血管病の進展にアルドステロンが密接に関わっていることを示唆していると思われる。ごく最近ではEPHESUS試験において、より選択的にアルドステロン受容体に拮抗するエプレレノンが、心筋梗塞後の心不全患者の心血管事故、死亡率を有意に低下させることが示され、アルドステロンの抑制が如何に重要であるかが再確認されました。現在、アルドステロンの過剰が心血管系に及ぼす作用についての研究が急速に進められており、心筋・血管の線維化、リモデリングの促進、血管炎の惹起、血管内皮機能障害などの作用が証明されてきています。アルドステロンの過剰は病態の進展に重要であり、このホルモンの制御、すなわち、抗アルドステロン療法に注目が集まっています。

総括しますと、アルドステロンの過剰は心臓血管病の進行に深く関わっています。従って、今回のテーマである原発性アルドステロン症を早期発見し治療することは、臓器の保護、心血管事故を予防するという視点から非常に重要であると考えます。

近森：どうもありがとうございました。最近5年間に第2内科で経験した9症例の全体的な特徴と、あと



はアルドステロンの心臓血管系組織に対する作用について話していただきました。特にアルドステロンの作用、すなわち、心筋の肥大と線維化を促進して臓器の重量を重くすることは最近のトピックスとして大切です。この作用は生体にとっては望ましくないもので、これをブロックする抗アルドステロン療法が注目されているわけです。学生諸君のレベルでは、スピロノラクトンを是非覚えておいて下さい。この薬はカリウムを低下させない利尿薬として記憶していると思いますが、これ以外にも種々の心疾患に有効であるという考え方が出てきているという内容の話でした。何か質問はありませんか。

#### おわりに

きょうは典型的なアルドステロン症の症例を提示させていただいて、そのあと三輪先生からは内分泌的特徴について、教科書的な内容からさらに掘り下げ

て、学生諸君が2年後には臨床の現場で教科書から離れたいろいろな実際の症例を診る時に、非常に有益になるような講義をしていただきました。また青柳先生から、副腎の手術はほとんど開腹あるいは後腹膜からの開放手術ではなくて、腹腔鏡手術の時代に入っているというお話がありました。ただし、熟練を要する難易度の高い手術ですので、問題が生じた場合には、どの段階で危険性その他を察知して通常の手術に切り換えるべきであるのか、について重要な指摘がありました。そして芹澤先生からは病理学的診断には実際は難しい側面も多々あるということをお話いただきました。最後に、高田先生より第2内科で経験した症例のレビューをしてまとめました。

質問がなければ時間も少し過ぎましたので、これにて第335回東京医科大学臨床懇話会を終わりにさせていただきます。