

原発性アルドステロン症 補遺

佐 藤 幸 男

A Supplement to the Study on Primary Aldosteronism

Yukio SATO

Key words: 原発性アルドステロン症 Primary aldosteronism, 高血圧 Hypertension, 低カリウム血症 Hypokalemia, 副腎皮質腺腫 Adenoma of adrenal cortex

はじめに

原発性アルドステロン症 (Primary aldosteronism, Conn's syndrome) は1955年に Conn, J.W. が最初の症例を記載し、その後、世界で約数百例、本邦でも1957年の鳥飼らの発表以来、現在200余例が知られている。著者は1965年 (昭和39年)、広島大学原爆放射能医学研究所で臨床医経験1年目に、立て続けに2症例を経験し学会や専門誌で発表した。が、少くとも文献上では、広島で初めての記載例であった。アルドステロンの分子構造は 11β , 21-dihydroxy-3, 20 diketone- Δ^4 -pregnene-18-al. 分子量 360.4 で特有な化学構造として C_{18} の側鎖がアルデヒド基となっている。副腎皮質球状層で産生される最も強力な電解質ホルモン (mineral corticoid) である。原発性アルドステロン症は臨床的には降圧剤に抵抗する持続性の高血圧と低カリウム血症が特異的であるが、本文では本症の資料を再び検討し副腎皮質に発生した、わずか1~2gの黄色腫がアルドステロンの過剰分泌を促しそれによって招来された血圧と血清電解質の変動に主眼を置いて、その病態生理についての認識と理解を深めるため、その後の本症についての新知見も加えて考察を試みた。

結果と考察

症例についての概要

症例1 当時39才、主婦

家族歴 母方の祖父が脳出血で死亡しているらしいと言う以外は特記すべき事項はない。

既往歴 特に著患を知らず23才および26才時に経験した2回の出産前後を通じて腎疾患や高血圧は指摘されていない。

現病歴 昭和39年2月中旬に誘因らしきものなく意識不明となって倒れた。某医の診断を受け高血圧と指摘され、その後約1ヶ月降圧剤による治療を受けたが260-160の高血圧は下降せず同年4月、紹介によって著者が患者に接する機会が訪れた。

当時の理学的所見 体格栄養中等度、発熱なく皮膚は乾燥している。多毛、皮膚線条、脂肪の異常分布および浮腫などは認められていない。脈搏数90、整、緊張良好、血圧は両側上肢共に250-140で左右差なく膝関節上部で測定した下肢血圧は右220-140、左200-120で有意の差とは思えない。眼球突出なく瞳孔正円同大、対光反射迅速で眼球結膜に黄疸なく眼底血管の硬化度も軽度であった。甲状腺腫大やリンパ節腫脹もなく胸部は左方心濁音界は左鎖骨中央線外3横指まで拡大し、心尖部と大動脈弁領域に収縮期雑音が聴取された。肺野に異常陰影なく腹部は平坦柔軟、肝や脾の腫脹なく腎は両側とも触知されるが、特に変形腫大は認められない。神経系も異常なく筋力、知覚異常や麻痺、振顫、意識障害も認められていない。

一般検査所見 尿は弱アルカリ性、低カリウムが目立ち血清生化学的検査では低カリウム血症 (2.1 mEq/l 、正常値は $3.5-5.0\text{ mEq/l}$) の他、尿濃縮力低下が認められた。尿中の17ケトステロイド値 (Derekto法) は4.2と正常値を示した。

小括 以上の諸検査の結果から①上下肢の動脈圧に

差の認められない事から大動脈狭窄症を否定し②眼底所見が悪性像を示さないところから悪性高血圧を除外し③尿の定性検査および沈渣成分が正常であることから腎疾患に起因する高血圧、K喪失性腎炎、および偏腎性高血圧を否定し④四肢に麻痺の認められない事で周期性四肢麻痺を否定した。異常所見を総括すると

①持続性の高血圧があり左室肥大を示している。

②尿はアルカリ性で濃縮力が低下している。

③血清カリウムが低値を示し、アルカローシスの傾向にある、と言う事になる。一方、原発性アルドステロン症の主徴候として高血圧、低カリウム血清値、腎濃縮力低下が挙げられ、本症例の症状も一致している。昭和30年代後半は血清電解質の検査が漸く普及し始めた頃でホルモン値測定などは極く限られた大学や研究所でしか行われていなかったが、広大病院検査部で測定された本症例のアルドステロンの1日分泌量測定値は653 r/day (正常値150 r/day) と高値を示していた。結局、カリウム排泄を来し得るジキタリスやサイアザイド系降圧利尿剤を使用しないにも拘らず、また栄養障害、嘔吐、下痢などによって体内からカリウムが排泄する経路が見出し得ないのに低カリウム血清値が持続していることに注目して原発性アルドステロン症を疑い患者に外科的治療をすすめた。

手術および病理組織学的所見 開腹の結果、左側副腎皮質に黄色のやや硬い1.7×1.8×0.8 cm、1.72 gの腫瘍が発見され腫瘍を含めて左側副腎全摘出が行われ

た(図1)。右側副腎に腫瘍形成は認められず、むしろ萎縮の像を呈していた。腫瘍の組織学的所見は、脂質に豊む大小の透明な細胞からなる明細胞性皮質腺腫と診断された(図2, 3, 4)。

手術後の経過 術後の血圧は経時的に下降し術後8週で150-90となり血清カリウムも術後4週で正常値に復した(図5)。一方血清ナトリウムは術前、術後を通じて正常範囲内にあって変動せず、尿中カリウムは術後減少の傾向を示した。尚、術後8週までは降圧剤やカリウム剤は服用していない。左室肥大の所見は術後も改善されなかった。その後、家庭で過労をさせ、家庭医に降圧治療を受けていたが、時折測定された血圧値は140-80, 220-110, 175-110と多少の動揺を示し術後約4ヶ月の昭和39年11月、突然意識消失をきたして転倒、当時の検査値は、血圧200-150, 260-160と変動していたが血清カリウムは3.9 mEq/lと正常、血清ナトリウム140, 尿カリウム28, 尿ナトリウム100と正常。臨床上是典型的な脳出血症状を呈し意識回復をみることなく4日後に死亡した。

病理解剖所見の概要 左副腎全摘手術後の状態は癒着、感染、出血などの異常はなく、右側副腎は正常であった。高血圧によると考えられる病変、即ち左心室肥大、大動脈硬化、および中膜壊死、腎、脳などの細動脈硬化、腎、心、脳、肝などの動脈中膜、内膜肥厚および変性が高度に認められた。脳には左脳室に多量の出血が見出された。本症例は原発性アルドステロン

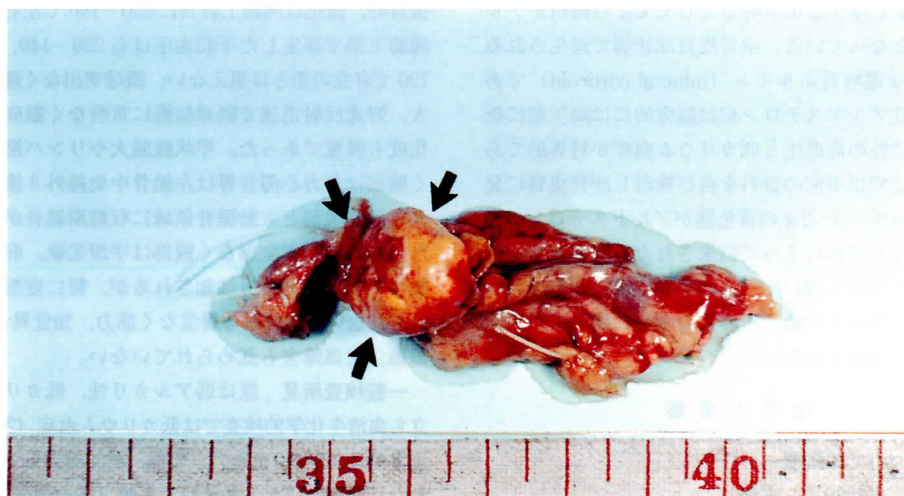


図1 副腎皮質と共に摘出された症例1の腫瘍(矢印)。黄色く、やや硬い被膜におおわれている。

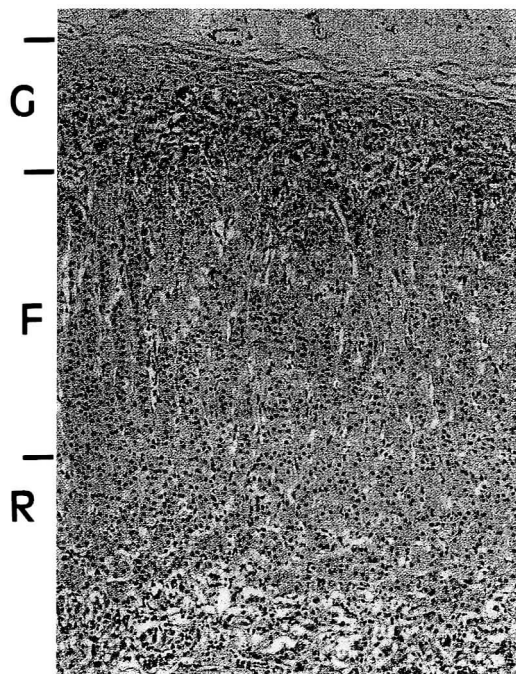


図2 正常な成人の副腎皮質光顕写真像。
皮質の外側(写真では上部)から
球状帯 Zona glomerulosa (G) (アルドステロンを分泌)
束状帯 Zona fasciculata (F) (コルチゾールを分泌)
網状帯 Zona reticularis (R) (アンドロゲンを分泌)
の3層を区別する。原発性アルドステロン症は球状帯に腫瘍が発生する。

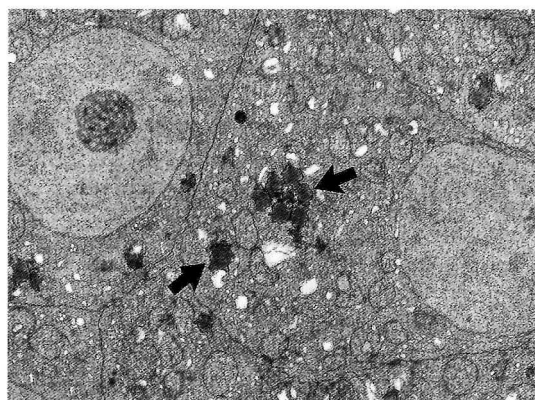


図3 ヒト副腎皮質球状帯の電子顕微鏡写真像。
アルドステロン分泌細胞の細胞質内には多くのミトコンドリアと脂肪滴(矢印)が認められる。

症が発見されその原因は除去されたが、約7ヶ月の間に進行した不可逆性の動脈病変のために、或はそれ以前から潜在していた動脈硬化症の影響も受けて不幸な転帰を辿った痛恨の症例であった。

症例2 当時32才、主婦

家族歴 特記事項なし。

既往歴 生来健康だったが昭和38年夏、頭痛、眩暈を感じ某医の診察で高血圧を指摘され、約1年間、降圧剤治療を受けたが効果なく1ヶ月に1回位の割合で4～5日間継続する、立っていることも出来ない程の四肢の脱力感を経験するようになった。当時の主な検査成績は血清ナトリウム 148 mEq/l (正常値は 135–147 mEq/l (イオン電極法)), 血清カリウム 2.5 mEq/l (正常値は 3.5–5.0 mEq/l), 血圧 230–180 で昭和39年秋、原発性アルドステロン症の疑いで、同症の診断経験のある著者に紹介された。

当時の理学的所見 血圧 220–110, 四肢での有意差なし。全身状態良好、顔面、頸部正常、胸部も肺、心は打診聴診上異常を認めない。腹部も触知される器官なく圧痛もない。下肢に浮腫なく反射正常、四肢の筋力は検査時に異常を認めなかった。

諸検査成績の概略 血清ではカリウムが 2.4 mEq/l と低値を示す以外は他の電解質は正常。尿中カリウムは 24 mEq/l とやや低値、その他の尿、肝機能、腎機能などは正常であった。以上から本症例も原発性アルドステロン症の疑いで手術が行われた(表1)。

手術および病理組織学的所見 左側副腎皮質に 1.2×1.5×0.5 cm, 1.157 g の黄色い腫瘍が発見され左側副腎皮質垂全摘手術が行われた。病理組織学的には明細胞性腺腫と診断された(図6)。

手術後の経過 手術後約2週で血清カリウム値が正常値に復し(4.5 mEq/l), 尿中カリウムも3週で 30 mEq/l と正常域に上昇した。血圧は徐々に下降し5ヶ月後に 130–80 となった。この間、降圧剤やカリウム剤は服用していない。本症例は術後の経過も順調で発病前の生活に完全に復帰した(図7)。

原発性アルドステロン症診断の要点 本症の診断については高血圧、低カリウム血清値が重要である点で諸家の意見が一致している。著者の自験例では症例1で腎濃縮力低下、症例2では四肢麻痺発作が加わっていた。しかし診断の諸端となったのは恒常的な低カリウム血症であり、カリウム動態を調べることは診断上意義深い。これまでの報告で外科的治療の対象となった症例をみると大部分の例で血清カリウムは 3 mEq/l

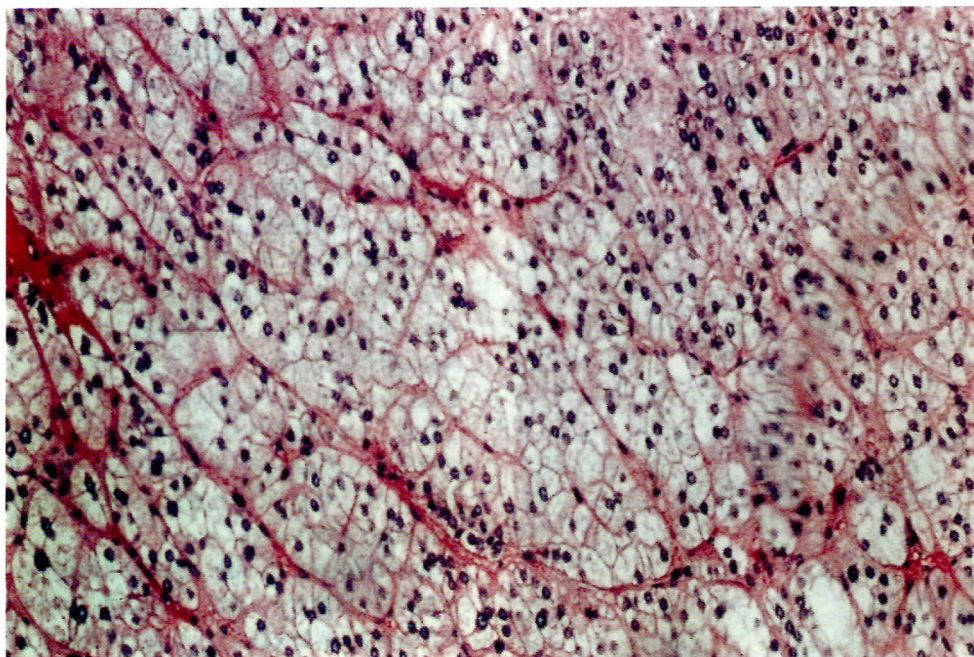


図4 症例1の、摘出された腫瘍の病理組織標本（弱拡大）。
全体として腺様構造を示し細胞質は透明で明るく多くの脂質を含んでいる。

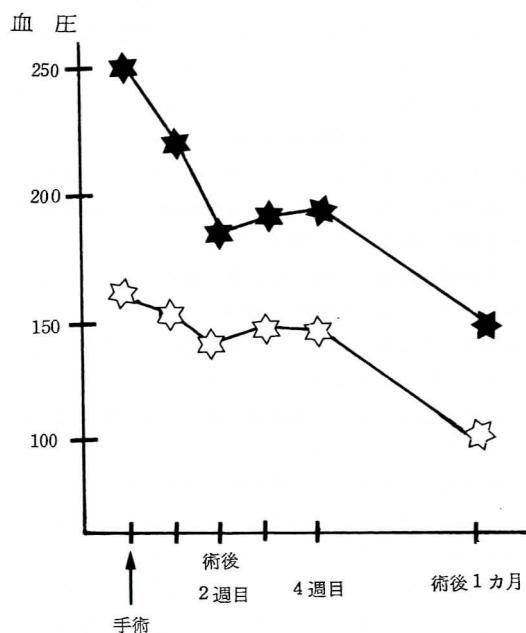


図5 原発性アルドステロン症（症例1）における副腎皮質腺腫摘出前と摘出後の最大および最少血圧の経時的変化。

表1 原発性アルドステロン症の2症例の副腎皮質腺腫摘出前と摘出後の血圧と電解質の測定値の比較

症例 1		
	手術前 測定値	手術後（3 週後以上） 測定値
血圧	260—160 ↑	150—90
血清 K	2.1 mEq/l ↓	3.9 mEq/l
血清 Na	145	140
尿中 K	30	28
尿中 Na	136	100

症例 2		
	手術前	手術後
血圧	220—110 ↑	130—80
血清 K	2.4 ↓	4.5
血清 Na	148	145
尿中 K	24	30

（表中、↑は上昇、↓は下降を示す）

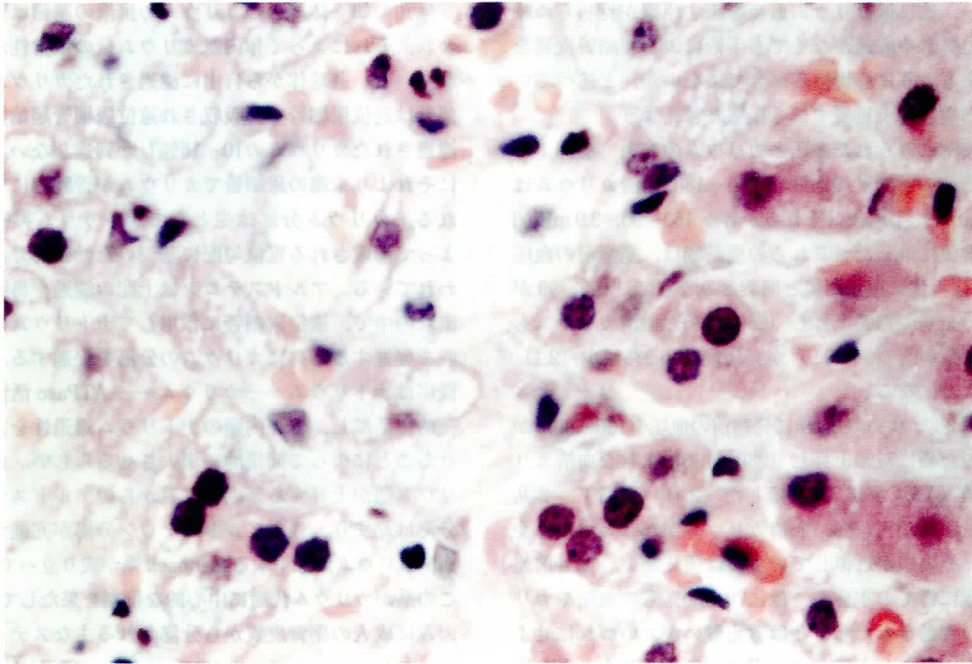


図6 症例2の，摘出された腫瘍の病理組織標本（強拡大）。
写真向って右側に副腎皮質球状帯の原形を留める細胞が散見されるが，左側の多くの細胞は腺様構造を示し胞体は明調で脂質に豊んでいる。

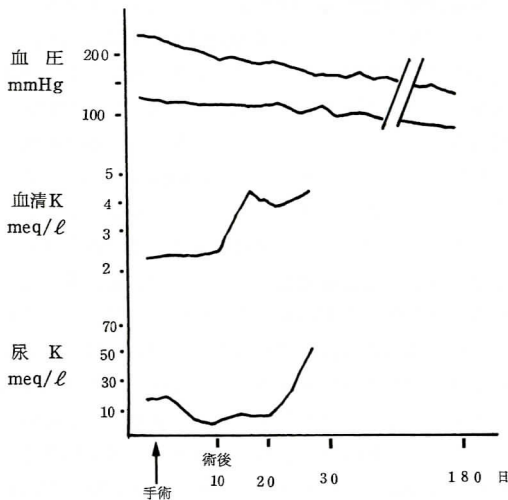


図7 原発性アルドステロン症（症例2）における副腎皮質腺腫摘出前と摘出後の血圧，血清カリウム，尿カリウムの経時的変動。

以下を示し正常範囲下限の 3.5 mEq/l に達しているものはみられない。一方血圧は自験例の様に最高血圧 240-260，最低血圧 140-160 と高値を示す群もかなりみられるが，中には，174-100 (Wyngaarden, 1954)，170-100 (Hewlett, 1957, Crane, 1957)，158-90 (Conn, 1961)，160-100 (North, 1961, Lennon, 1961)，166-80 (田坂, 1962)，185-95 (友松, 1962) と，中等度の値を示す群もみられる。この事は本症が必ずしも極度の高血圧値を示すとは限らない事を示している。Conn が原発性アルドステロン症を発表して以来，それまでカリウム喪失性腎炎として報告されていた症例で後に原発性アルドステロン症であることが確認された例も多数あり，カリウム喪失性腎炎として報告されたものは原発性アルドステロン症の末期像であるとの意見もあるが，一方 Milne は副腎に異常のないカリウム喪失性腎炎も確かに存在すると主張している。鳥飼は本邦における原発性アルドステロン症の報告例に典型的な例が多いのは，反面，本症の診断に対してあまりに慎重すぎるのではないかと懸念し高血圧で低カリウム血症

を伴い、他に低カリウム血症を来す原因が見当らぬ時は筋力異常や麻痺がなくても手術によって副腎皮質を検索するように心掛けるべきではないか、と述べているが本症診断上重視すべき提案と言えよう。

自験例にみられた血圧とカリウムの変動 症例1では手術前の診断時の血圧は260-160, 血清カリウムは2.1 mEq/lで手術後はそれらが各々150-90, 3.9 mEq/lと正常値に復した。これらの変動幅は、発症前の血圧(手術後正常に復した値と同義とみなして)150-90が本症の発病で73%上昇し(260-160), 血清カリウムも同様に発病前の値(3.9)が発病後は46.2%減少(2.1)したことになる。

症例2についても同様に発病前の血圧(130-80)が本症のために77%上昇し(230-130), 正常な血清カリウム値(4.5)が46.7%下降した(2.4)。症例1, 2共に血圧が約73-77%, 血清カリウムが46%と大きく変動し, その中が近似しているのは興味深い。尤も前述した様に総ての本症が一様に70-80%もの血圧やカリウムの変動をもたらすとは考え難いが, いづれにせよ自験例で得られた結果は, わずか1g弱の小さな良性の腺腫のために過剰に分泌された副腎皮質ホルモンの成せる業である。この事は複数の要因で構成制御されている血圧や血清電解質が, 如何に副腎皮質ホルモンで大きく影響を受けるかを物語っている。

生体内でのカリウムの動態について カリウムの摂取量は食事内容によって変化するが一般に1日50-150 mEqのカリウムが経口的に摂取されている。その大部分は主として空腸や回腸で吸収され, 大腸では逆に分泌されている。便中に排泄されるカリウム量は摂取量の10-15% (5-10 mEq) とされている。正常な場合は腸で吸収されたカリウム量と同等量のカリウムが腎から尿中に排泄され体内に過剰なカリウムが蓄積されることは無いとされている。大腸におけるカリウム分泌はアルドステロンの作用で増大し腎不全の様に腎からのカリウム排泄に障害があるとアルドステロン分泌促進を介して大腸からの分泌は増加する。細胞レベルで考えると細胞内カリウム濃度は細胞外液のカリウム濃度に比べて30倍も高く, これは細胞膜に存在するナトリウム——カリウム——ATPaseの活性に基づくもので細胞内からナトリウムを汲み出すのと同時にカリウムを細胞内に取り込むポンプシステムは良く知られている。血清のカリウム濃度はこの細胞内外の動きに当然影響を受けるが, 同時に腎からのカリウム排泄とそれに関わるアルドステロンも密接に関与している。

衆知の如く体外へのカリウムの排泄の調節は腎で行われ, それによって体内総カリウム量の恒常性が保たれている。糸球体から自由に濾過されたカリウムの大部分は近位尿細管で再吸収され遠位尿細管起始部には濾過されたカリウムの10-15%しか到達しない。さらにそれより末端の尿細管でカリウムが管腔内に分泌される。カリウム分泌は主としてナトリウム再吸収によって形成される電位勾配に基づいた受動的分泌といわれている。アルドステロンは上記の濾過や再吸収の流れの中で, 遠位尿細管に作用してナトリウムの再吸収を促進すると共にカリウムの分泌を促進する。その機序はナトリウム——カリウム——ATPase活性を直接的に活かし, 管腔内膜のナトリウム透過性を亢進させることによって間接的に増大させるらしい。血清カリウム値が上昇すると副腎皮質からのアルドステロン分泌は昂まり, 他方アルドステロン分泌が亢進すると血清カリウムが低下するfeedback系が成り立って居り, この系がカリウム代謝に中心的な役割を果たしている。因みに成人の副腎皮質から分泌される主なステロイドホルモンはコルチゾールが15 mg/日, アルドステロンは0.1 mg/日の微量とされている。

高血圧の発生機序 すでに述べた様にアルドステロンの催高血圧作用は, それ程, 強くはないと言われてきた。しかし実際にこれまで報告された原発性アルドステロン症で, かなりの高血圧例がみられるのも事実である。アルドステロンが関与する副腎皮質ホルモンの分泌調整の他の系, 即ちレニン——アンギオテンシン——アルドステロン系も見逃すわけにはいかない。しかし正常な場合はレニンはアンギオテンシンの分泌を促し, アンギオテンシンはアルドステロンの分泌を促進させるが, アルドステロンはレニン分泌に抑制的に作用している(図8)。このfeedbackのバランスが保たれている限りではアルドステロンがレニン—アンギオテンシン系の血圧上昇効果をプラスに推し進めることはない。では原発性アルドステロン症にみられる強度な高血圧の原因は何であろうか? アルドステロンの最も本質的な作用であるナトリウムの腎での再吸収促進とカリウム分泌促進が, 高血圧の主な原因と考えざるを得ない。アルドステロンの過剰分泌が持続しナトリウムの細胞外, ひいては体液内貯溜が昂まると持続する高血圧が招来されると考えるのに抵抗はない。しかし症例1, 2にみられる様に測定された血清ナトリウムは手術前と後では, カリウムにみられる様な変動は認められていない。血清ナトリウムばかりでなく,

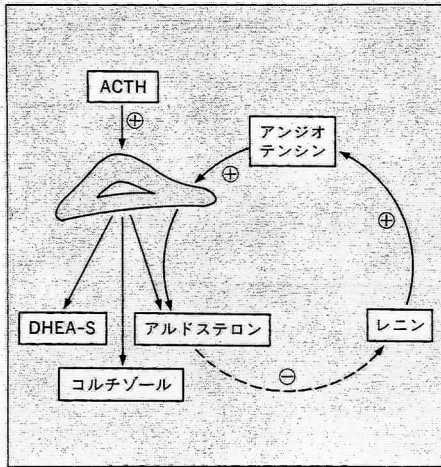


図8 下垂体、副腎、腎臓を介したホルモン分泌の調節系を示す模式図。⊕は促進、⊖は抑制効果を表す。アルドステロンはレニン、アンジオテンシンによる血圧上昇効果には抑制的に作用している（文献6より引用）。

食生活を含む個人の環境や遺伝的要因など動脈硬化をもたすその他の複合的要素も考慮されねばならないであろう。何故、特に中年女性の副腎皮質に良性の腺腫が散発的に発生するのか？ 原発性アルドステロン

症の病名が市民権を得てから42年、未だ不明の点も多く、解明されるべき点も多く感じられる。

結 語

原発性アルドステロン症の2症例の自験例の臨床症状や高血圧、電解質の異常の病態生理について、最近の副腎皮質ホルモンや腎機能の知見を加えながら再検討、再考察を行なった。特異的な低カリウム血症の発生病理についてはかなり解明された面もみられるが、高血圧の発生機序については尚、不明の点も多く今後の研究に俟つべきものがある。

文 献

- 1) Conn. J.W: Primary Adosteronism, a new clinical syndrome J. Lab & clin. Med. 45: 3, 1955.
- 2) 鳥飼竜生・他：周期性四肢麻痺発作と腎機能障害を主徴とする二疾患。日医新報。1720：11，昭32.
- 3) 鳥飼竜生・他：原発性アルドステロン症の高血圧。内科 12：1017，昭38.
- 4) 沖中重雄：原発性高アルドステロン症，日本臨床 21：143，1963.
- 5) Milne. A. I. et al: Brit. Med J. 1: 1042, 1956.
- 6) 和田攻ら編：臨床検査ガイド'96。文光堂，1996.
- 7) 佐藤幸男ら：原発性アルドステロン症の2症例。広島医学：19, 36-43, 1966.

Summary

Since a case of primary aldosteronism was first documented by Conn, J.W. in 1955, several hundred cases have been reported globally while some 200 cases have been known in Japan since the first report was made by Torigai et al. in 1957. In 1965, the first year of the author's experience as a clinician, the author encountered two cases of this syndrome in succession within just 6 months. The author presented the documentation of these cases in pertinent academic meetings and periodicals, which turned out to be the first in Hiroshima at least as documented cases. Aldosterone is the most powerful mineral corticoid produced in glomerular zone of adrenal cortex, clinically, primary aldosteronism is characterized by hypokalemia and the continuous hypertension caused by resistance to hypotensive drugs. In this paper, by reviewing existing literature on primary aldosteronism as well as by considering new discoveries on this disease, the author, in the attempt to deepen the knowledge and understanding of the pathogenesis of this syndrome, focused mainly on the blood pressure caused by excessive secretion of aldosterone triggered by a very small tumor of 1-2 g in weight developed on adrenal cortex and the fluctuation of mineral in serum.

While significant progress has been achieved on the study into the pathogenesis of hypokalemia, the causal mechanism of hypertension largely remains a mystery awaiting further research. It will be the author's utmost pleasure if this paper can play a role of a milestone in such effort.