

レニンの抑制を認めない原発性アルドステロン症の1例

和田 典男¹⁾, 芦原 順也¹⁾, 小原 慎司¹⁾, 柳澤 克之¹⁾, 田中 博²⁾,
関 利盛²⁾, 柳内 充³⁾, 辻 隆裕³⁾, 深澤雄一郎³⁾

要 旨

副腎に結節病変を指摘されて当科を受診した58歳の症例を報告する。治療抵抗性高血圧と低カリウム血症を示したが、複数回の測定でもPRAの抑制がなく、ARR高値にはならなかった。入院時血漿レニン活性 2.1 ng/ml/h、血漿アルドステロン濃度 322 pg/ml、アルドステロン/レニン比 153.3であった。機能確認検査でアルドステロンの自律分泌が示唆され、副腎静脈採血により左優位のアルドステロン過剰分泌を認めた。腹腔鏡下副腎摘出術は術中開腹手術に切り替えられ、左副腎と腎臓の一部が摘出された。病理学的には副腎皮質に1.5mmの腺腫を認めた。免疫染色にて腫瘍細胞に3β HSD2、CYP11B2が発現していた。腎臓の病理所見は腎硬化症とそれに続発するfocal segmental glomerulosclerosis (FSGS)であった。術後、血清カリウムは正常化し、アルドステロン分泌は明らかに低下した。本症例のようなレニンの抑制のない原発性アルドステロン症の病態は、長期間無治療で経過し腎障害を来した原発性アルドステロン症患者に発生すると考えられた。

キーワード：原発性アルドステロン症、血漿レニン活性、慢性腎臓病

はじめに

アルドステロン症 (PA) は、副腎皮質からのアルドステロンの自律的な過剰分泌により高血圧、低カリウム血症を来す疾患で、低レニン、高アルドステロンを特徴とするが、一部の症例では血漿レニン活性 (PRA) が正常または高値を呈する場合があります。normoreninemic PA¹⁾、high renin PA²⁾ と称されている。今回我々は、PRAが正常～高値でアルドステロン/レニン比 (ARR) が高値とならなかったPAの1例を経験し、腎臓の組織も検討することができたので、文献的検討、発症機序の考察も含め報告する。

症 例

【症 例】 58歳男性
 【主 訴】 左副腎結節の精査
 【既往歴】 30歳左尿管結石
 【家族歴】 母：高血圧
 【現病歴】 28歳時に高血圧、30歳時に低カリウム (K) 血症を指摘され、服薬を開始した。血圧は降圧薬3剤を服用してもコントロール不良だった。2012年10月左側腹部痛のため当院腎臓内科を受診し、CTで左副腎に約10 mmの結節病変を指摘され、当科紹介となった。初診時血漿レニン活性 (PRA) 3.9 ng/ml/h、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 250 pg/ml (アルドステロン/レニン比：ARR 64.1) であり、降圧薬を変更して複数回再検してもARR <200が持続した。2013年5月精査のため当科入院となった。

1) 市立札幌病院 糖尿病・内分泌内科
 2) 同 泌尿器外科
 3) 同 病理診断科

表1 機能確認検査成績

【カプトプリル負荷試験】	前	60分	120分
血漿アルドステロン (pg/ml)	321	197	180
血漿レニン活性 (ng/ml/h)	1.9	2.5	2.5
ARR	168.9	78.8	72.0
【生食負荷試験】	前	240分	
アルドステロン (pg/ml)	223	142	
血漿レニン活性 (ng/ml/h)	2.0	1.3	
【ACTH負荷試験】	前	60分	
血漿アルドステロン (pg/ml)	361	801	
血清コルチゾール (μ g/dl)	9.2	22.5	
A/C	39.2	35.6	
【経口食塩負荷試験】	食塩負荷後		
尿中アルドステロン (μ g/day)	22.9		

【身体所見】身長162.0 cm、体重81.0 kg、BMI 30.9、腹囲99.0 cm、脈拍89 /分、整、血圧160/82 mmHg。下腿浮腫に浮腫を認める。

【検査所見】入院時一般検査では、血清K2.7 mEq/lと低値、血清クレアチニン1.25 mg/dlと高値、eGFR 47.5 ml/min/1.73m²と低下していた。また、尿蛋白488 mg/dl、尿中アルブミン2788.5 mg/g・Crと著明に増加していた。内分泌学的検査では、早朝空腹時のPRA 2.1 ng/ml/h、PAC 322 pg/ml、ARR 153.3でPRAの抑制がなく、ARRは日本内分泌学会のガイドラインが定めたカットオフ値である200に達していなかった。機能確認検査（負荷試験）では、カプトプリル負荷試験ではARRで判定すると60分後、90分後のARRが200未満であり陰性であったが、PACで判定すると60分後、90分後のPAC値が120pg/ml以上であり陽性であった。生食負荷試験、経口食塩負荷試験では血漿、尿のアルドステロンの抑制を認めず陽性と判定され、ACTH負荷試験ではコルチゾールに比較してアルドステロンの過剰反応を認めた（表1）。画像診断ではCTで左副腎に結節状を呈する部分を認めるがequivocalな結果であった。腹部MRアンジオグラフィでは腎動脈の狭窄を認めなかった。副腎静脈サンプリングは、レニンの影響を排除するためにARBであるカンデサルタン12mgを前投薬して行った。その結果、ACTH負荷前、左副腎静脈のアルドステロン濃度が38000pg/mlと明らかに高く、lateralized ratio（アルドステロン/コルチゾールの左右比）

表2 副腎静脈サンプリング成績

ACTH負荷前				
	コルチゾール (μ g/dl)	アルドステロン (pg/ml)	A/C	LR
下大静脈	12.2	161	13.20	
右副腎静脈	64	1160	18.13	
左副腎静脈	717	38000	53.00	2.92
ACTH負荷後				
	コルチゾール (μ g/dl)	アルドステロン (pg/ml)	A/C	LR
下大静脈	21.1	678	32.13	
右副腎静脈	434	9160	21.11	
左副腎静脈	686	47400	69.10	3.27

は左が2.92倍であった。ACTH負荷後、左副腎静脈のアルドステロン濃度が47400pg/mlと14000 pg/ml以上、右副腎静脈のアルドステロン濃度は9160pg/mlと14000pg/ml未満であり、lateralized ratio（アルドステロン/コルチゾールの左右比）は左が3.27倍であった（表2）。

【診断後の経過】内分泌負荷試験から、レニンの抑制はないもののアルドステロンの自律的分泌が疑われ、AVSではアルドステロン分泌が左優位のlateralityをもつと判定されたため、左副腎摘出術の適応と判断した。当院泌尿器科で内視鏡的左副腎摘出術を試みたが、内蔵脂肪が多く、また癒着が著しいことから開腹手術に切り替え左副腎を摘出した。この時左腎臓の一部も切除された。

病理所見では、副腎皮質に1.5mmの境界明瞭な淡明細胞主体の結節病変を認めた（図1）。免疫染色にてCYP11B2、3 β HSD2が染色され、CYP11B1、C17は染色されなかった（図2）。腎臓については腎硬化症、続発するfocal segmental glomerulosclerosis (FSGS)と診断され、傍糸球体細胞の過形成は認めなかった。腎臓組織の電顕での検討では、メサンギウムの変化は乏しく、electron-dense deposits (EDD)は認めず、係蹄は軽度肥厚し、上皮細胞に腫大、organelleの増加、足突起消失が見られたが、強い上皮の変性や足突起の基底膜からの剥離は認めなかった。以上は二次性のFSGSに矛盾のない所見と考えられた（図3）。

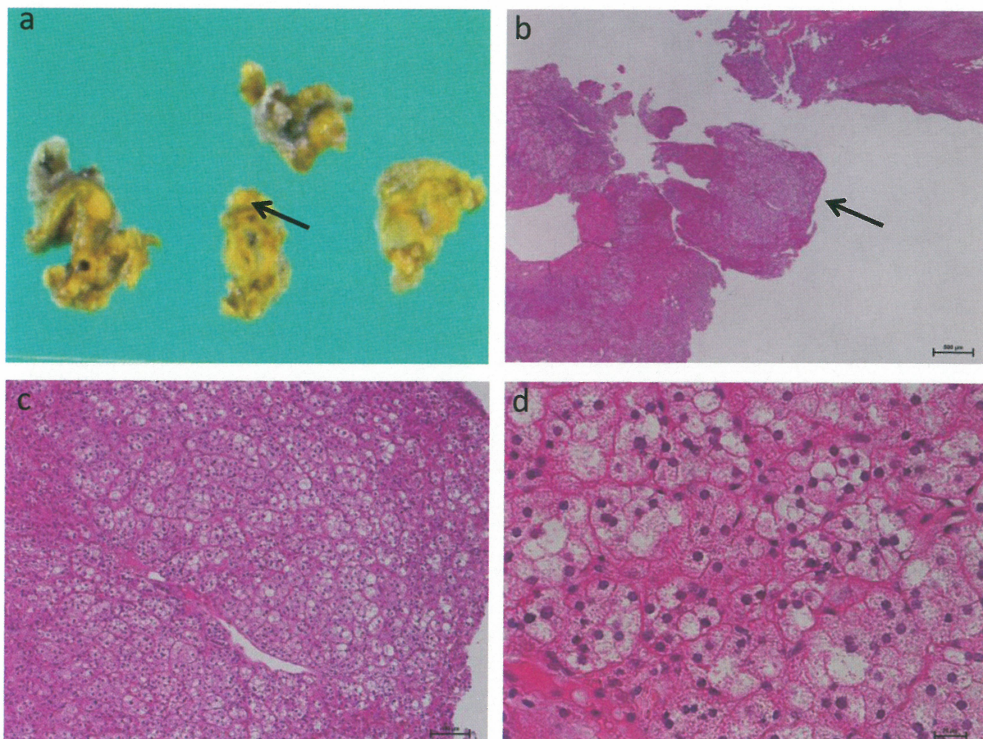


図1 副腎病理所見
摘出標本 (a)、HE染色 (b、c、d) を示す。副。腎皮質に1.5mmの淡明細胞からなる結節病変 (矢印) を認めた。

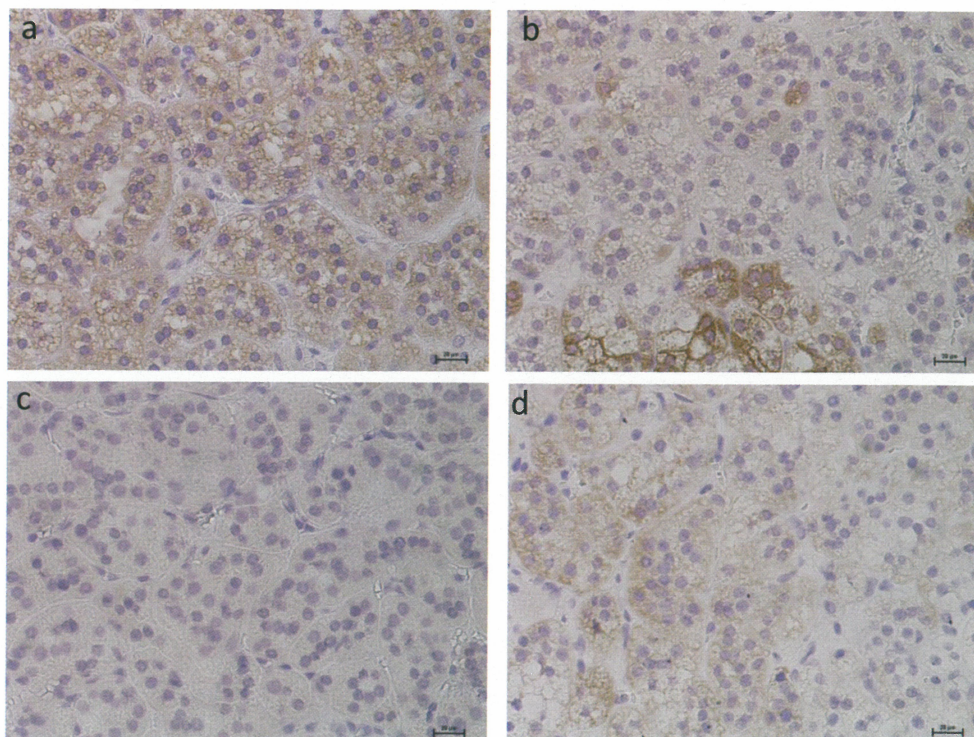


図2 副腎免疫染色
3βHSD2 (a)、CYP11B2 (d) の発現を認め、CYP11B1 (b)、CYP11B2 (c) の発現を認めなかった。

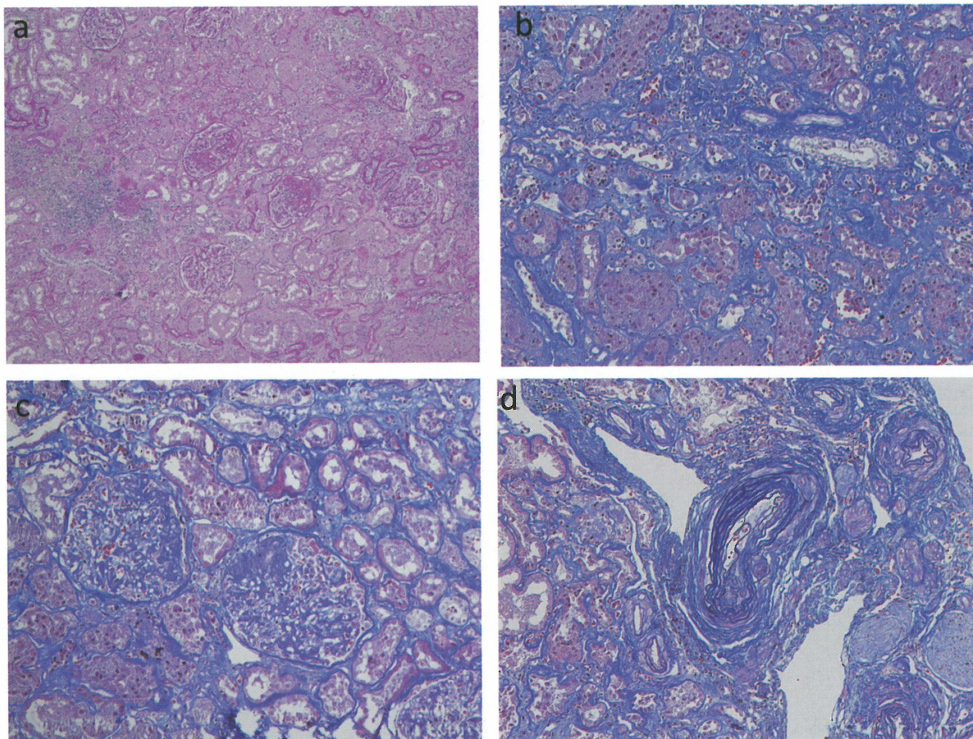


図3 腎臓病理所見
腎硬化症、続発するfocal segmental glomerulosclerosis (FSGS) と診断された。

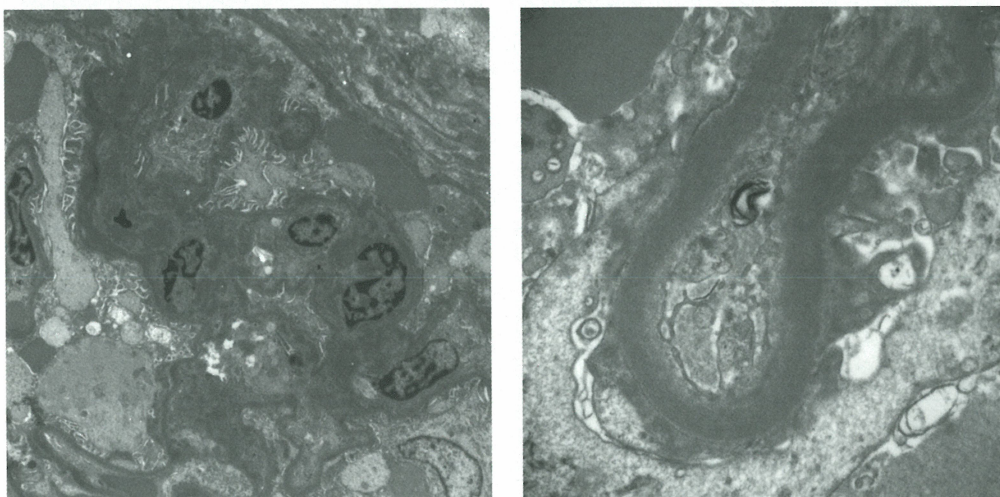


図4 電子顕微鏡所見
メサンギウムの変化は乏しく、electron-dense deposits (EDD) は認めず、係蹄は軽度肥厚し、上皮細胞に腫大、organellaの増加、足突起消失が見られるが、強い上皮の変性や足突起の基底膜からの剥離は認めなかった。

術後5日目PRA 1.3 ng/ml/h、PAC 48 pg/ml、尿中アルドステロン0.5 μ g/日とアルドステロン分泌は著明に低下した。その後PRA 5.6~7.8 ng/ml/hに上昇し、PACは89~117 pg/mlで推移した。また術後血清カリウムは正常または高値となり、3種類の降圧薬の投与を要したがその状態で血圧コントロールは良好となった。

考 察

本症例は、長期間に及ぶ治療抵抗性高血圧、低カリウム血症が存在し、PAが疑われたが、PAに特徴的なPRAの抑制を認めなかった。機能確認検査では、レニンアンジオテンシン系の抑制試験であるカプトプリル負荷試験、生食負荷試験、経口食塩負荷試験でいずれもアルドステロンの抑制が不十分であり、アルドステロンの自律分泌が疑われたが、同時にレニンの抑制も十分ではなく、アルドステロン分泌過剰がレニン分泌に続発したものであることを完全には否定できないと考えられた。しかしAVSにて左優位の片側性アルドステロン分泌過剰を認め、病理学的に1.5mmの腺腫と見られる腫瘍の細胞でCYP11B2、3 β HSD2が染色されたこと、術後アルドステロン分泌が明らかに低下したことから、本症例はアルドステロン産生腺腫によるPAであることが示された。

Normoreninemic PA、high renin PAに相当する症例を文献検索したところ、17症例の報告があった^{1)~15)}。年齢は27~63歳(平均44歳)に分布し、性別では男性11例、女性6例であり、病型分類では、IHA 1例、APA15例、手術未施行1例であった。17例中16例に慢性腎臓病(CKD)が合併し、4例は透析を施行されていた。3例で悪性高血圧を呈した。腎臓の病理組織の記載がある症例では、腎硬化症1例、動脈硬化(糸球体硝子化、間質細胞浸潤)4例、糸球体虚血1例であった。本症例は腎硬化症、それに続発するFSGSと診断されたが、他の症例と共通する所見であると考えられる。

これらの知見より、normoreninemic PA、high renin PAは、長期間無治療で経過したPAに腎硬化症などによるCKDが合併し、腎臓内の動脈硬化による糸球体の虚血がレニン分泌を促進して発症すると考えられる。本病態がPAに占め

る頻度は不明であるが、CTで副腎腫瘍を認め手術して病理学的に証明されない限り診断が困難であると思われ、実際には見逃されている症例も多いと推測される。今後、CKD症例で低Kを呈する場合、normoreninemic PA、high renin PAを念頭にARR上昇がなくても積極的に機能確認検査、AVSを行うことを考慮すべきである。

謝 辞

ステロイドホルモン合成酵素の免疫染色を行っていただきました東北大学大学院医学研究科病理学講座・病理診断学分野前川尚志先生、笹野公伸先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Koshiyama H, Fujisawa T, Kuwamura N, et al: A case of aldosterone-producing adenoma associated with chronic renal failure. *Endocrine* 2003; 21: 221-226.
- 2) 高橋克敏、藤田敏郎: 高レニン原発性アルドステロン症を如何に診断するか? *日内分会誌* 2009; 85: 724.
- 3) Ogihara T, Maruyama A, Hata T, et al: A case of normoreninemic, normotensive primary aldosteronism associated with essential hypertension and nephrocalcinosis. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 1121-32.
- 4) 上田栄蔵、西尾秀樹、漁野諒、他: 高レニン血症を示した原発性アルドステロン症の1例. *内科* 1983; 51: 951-954.
- 5) 木曾典一、松谷拓郎、橋本淳、他: 高レニン活性を呈した原発性アルドステロン症の1例. *腎と透析* 1983; 15: 641-645.
- 6) Nakada T, Kimura M: Primary aldosteronism associated with chronic renal failure. *Int Urol Nephrol* 1984; 16: 165-173.
- 7) Matuda K, Shimamoto K, Ura N, et al: A case of primary aldosteronism with chronic renal failure undergoing hemodialysis treatment. *Endocrinol Japon* 1989; 36: 681-686.
- 8) Ideishi S, Kishikawa K, Kinoshita A, et

- al: High-renin malignant hypertension secondary to an aldosterone-producing adenoma. *Nephron* 1990; 54: 259-263.
- 9) Oka K, Hayashi K, Nakazato T, et al: Malignant hypertension in a patient with primary aldosteronism with elevated active renin concentration. *Intern Med* 1997; 36: 700-704.
- 10) Tai ES, Eng PHK: High and non-suppressible plasma renin activity in a patient with aldosterone producing adenoma: pathologic and diagnostic implications. *J human hypertens* 1999; 13: 75-78.
- 11) Oelkers W, Diederich S, Bahr V: Primary hyperaldosteronism without suppressed renin due to secondary hypertensive kidney damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3266-3270.
- 12) 鈴木創、中村陶子、長谷川亮、他：透析患者において高レニン血症と著明な高アルドステロン血症を呈したアルドステロン産性副腎腺腫による原発性アルドステロン症の1例。日本透析医学会雑誌 2008; 41 : 329-334.
- 13) 神徳美香、加隈哲也、後藤孔郎、他：高レニン性悪性高血圧症を呈した原発性アルドステロン症の1例。日本内分会誌 2008 ; 84 : 278.
- 14) 大田祐子、南谷有美、長谷川恵里、他：高レニン血症を呈した原発性アルドステロン症の1例。血圧 2010 ; 17 : 344-346.
- 15) 當眞武、眞境名豊文、新垣桂、他：腎硬化症を合併した高レニン活性の原発性アルドステロン症の1例。日本内分会誌 2013 ; 89 : 341.