

副腎皮質に結節性過形成，腺腫が共存し，術後，高カリウム血症をきたした原発性アルドステロン症の1例

(富山医科薬科大学医学部泌尿器科)

中田 瑛浩・石川 成明・片山 喬

(富山医科薬科大学医学部第二内科)

松本三千夫・高田 正信・杉本 恒明

HYPERKALEMIA FOLLOWING REMOVAL OF ALDOSTERONE-PRODUCING ADENOMA AND ADRENAL NODULAR HYPERPLASIA IN A PATIENT WITH PRIMARY ALDOSTERONISM

Teruhiko NAKADA*, Shigeaki ISHIKAWA* Takashi KATAYAMA*,
Michio MATSUMOTO**, Masanobu TAKATA** and Tsuneaki SUGIMOTO***From the Department of Urology**(Director: Prof. T. Katayama)***and Second Department of Internal Medicine**(Director: Prof. T. Sugimoto),****Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan*

A 55-year-old woman with primary aldosteronism who had been treated with spironolactone underwent an operation which consisted of removal of a unilateral adrenal tumor and subtotal resection of the remaining adrenal gland. The surgery resulted in hyperkalemia without lowering her high blood pressure. Histological examination of removed specimens showed adrenocortical adenoma and micronodular hyperplasia. This case concerns a hyperkalemic change following the operation. The functional significance of micronodular hyperplasia is also discussed.

Key words: Nodular hyperplasia, Spironolactone, Hyperkalemia, Primary aldosteronism.

緒 言

原発性アルドステロン症の報告例は，診断技術の向上とともに，増加しつつある。本症は内分泌学的にも病理組織学的にも検索すべき多くの問題が残されている。われわれは術後に起った電解質の変動と興味ある病理組織学的所見を呈した本症の1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：K. F. 55歳。女子。

初診：1980年9月24日。

主訴：心悸亢進。

家族歴：父，脳溢血にて死亡（53歳）。同胞5人（男

3人，女2人）で末妹は糖尿病に罹患。

既往歴：1977年，視力障害にて眼科を受診したことがある。

現病歴：1960年，健康診断にて230/90 mmHgの高血圧を指摘されたが，何ら自覚症状なく，そのまま放置していた。その後，毎年受診した健康診断では，200/90 mmHg前後の高血圧をその都度指摘されていた。1972年秋頃，高血圧が気になり近医を受診，降圧剤の投与を受けたが降圧効果は不十分で，薬剤も内服したりしなかったりしていた。1977年9月，心悸亢進，多飲，多尿も出現したので，某病院に入院，糖尿病も合併した高血圧といわれ，降圧剤とともにインシュリン治療も受けた。1977年10月，某大学病院内科を紹介され，低カリウム血症，代謝性アルカローシスもあり，

原発性アルドステロン症の疑いがあると診断され、スピロノラクトンを中心とする薬物療法を受けたが、高血圧は軽減せず、1980年10月6日、本学泌尿器科に入院した。

現症：身長 154 cm, 体重 46 kg, 栄養良好。血圧 190/96 mmHg。脈拍, 62/分, 整。肝, 脾, 腎を触知しない。頸部, 胸部, 腹痛は理学的に正常。表在リンパ腺を触知せず, 腹部, 背部に異常血管雑音を聴取しない。

検査成績：尿所見：淡黄色, pH 6, タンパク (－), 糖 (－), ケトン体 (－), ビリルビン (－), ウロビリノーゲン (－), 沈渣で赤血球, 白血球 (－)。尿細菌培養：陰性。末梢血：白血球 5900/mm³, 赤血球 371 × 10⁴/mm³, Hb 10.8 g/dl, Ht 32%, MCV 86 μ³, MCH 29.1 pg, MCHC 33.8%。血液化学：総タンパク 6.2 g/dl, アルブミン 3.7 g/dl, A/G, 1.48, LDH 199 IU, GOT 26 KU, GPT 18 KU, γ-GTP 41 IU, Al-p 2.5 KAU, ZTT 3.4 U, TTT 0.6 U, T-Bili 0.5 mg/dl, D-Bili 0.2 mg/dl, Ch-E 0.91 ΔpH, T-Chol 176 mg/dl, TG 42 mg/dl, Na 143 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 111 mEq/L, Ca 9.5 mg/dl, P 2.8 mg/dl, creatinine 1.0 mg/dl, 尿酸 5.0 mg/dl, アミラーゼ 113 SU, PSP: 26% (15分), 70% (120分), GFR: 50 ml/min, 73 ml/min, RPF: 218 ml/min。分腎機能検査に左右差はない (Table 1)。血清梅毒反応：陰性。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (食塩 5 gr 含有食下)：血漿レニン活性 0.6, 0.6 ng/ml/hr, 血漿アンジオテンシン I 50<, 50< pg/ml, 血漿ア

Table 1. Separate renal function test

Urine sample	Right	Left
Na (mEq/l)	155	160
Creatinine (mg/dl)	52.5	52.5
Na/Creatinine	2.95	3.05
Uric acid (mg/dl)	29.5	32.5
Osmolarity (mOsm/L)	562	590
TRFR (tubular rejection fraction ratio)	1.03	

ンジオテンシン II 68.3, 39 pg/ml, 尿中アルドステロン排泄量 30, 14 μg/day。カテコラミン系：尿中エピネフリン 5.50 mcg/day, 尿中ノエルピネフリン 18.40 mcg/day, 尿中ドーパミン 1378.9 mcg/day, 尿中メタネフリン 0.03 mg/day, 尿中ノルメタネフリン 0.04 mg/day, VMA 13.5 mg/day, 血漿コルチゾール (a. m. 8時) 10 μg/day。血漿 11-OHCS (a. m. 8時) 66 μg/day, 副腎スキャンにて右副腎部に強いラジオアクティヴなセレンの集積像が認められた (Fig 1)。以上の所見より右副腎腫瘍による原発性アルドステロン症と診断した。

治療経過および病理組織学的所見：入院前よりスピロノラクトンを中心として、ニフェジピン、アセトヘキサミドの併用を長期間継続しており、われわれが観察していた入院後の術前状態では normokalemic ではあったが高血圧は持続していた。1980年10月20日、全身麻酔下に、腰部斜切開にて右副腎腫瘍を剔除し、腫

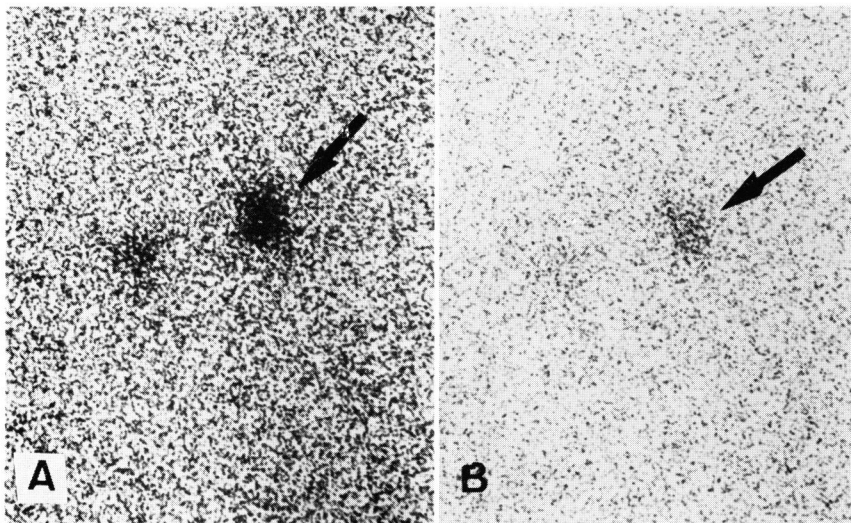


Fig. 1. Adrenal scans of this patient with primary aldosteronism due to adrenocortical adenoma on the right (arrows) obtained on the 5th day (A) and 7th days (B) after the intravenous injection of 0.25 m Ci of ⁷⁵Se-Scintadren.

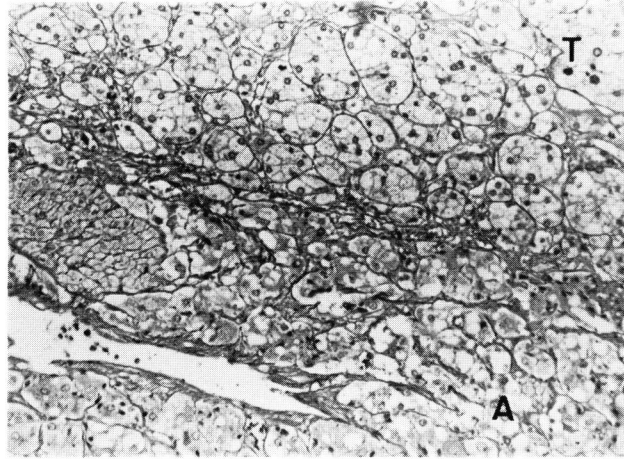


Fig. 2. Some portion of the adenoma (T) was not demarcated from surrounding adrenal tissue (A) with fibrous capsule. (Elastic and Van Gieson's stain, $\times 300$).

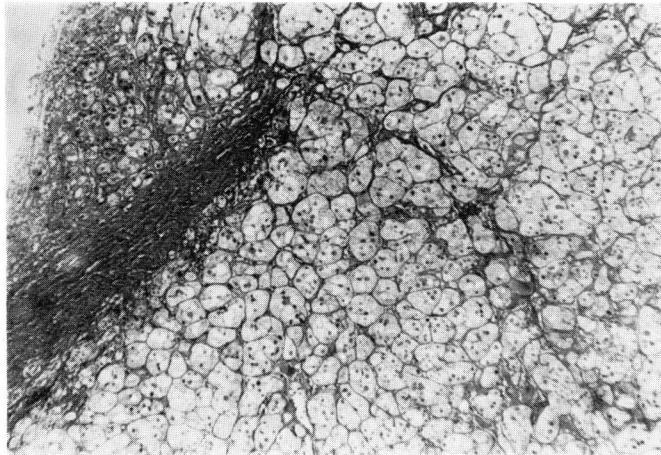


Fig. 3. The clear-type cells of various size with foamy and lipid-contained cytoplasm. Thick or thin fibers proliferated in the adenoma (Elastic and Van Gieson's stain, $\times 300$).

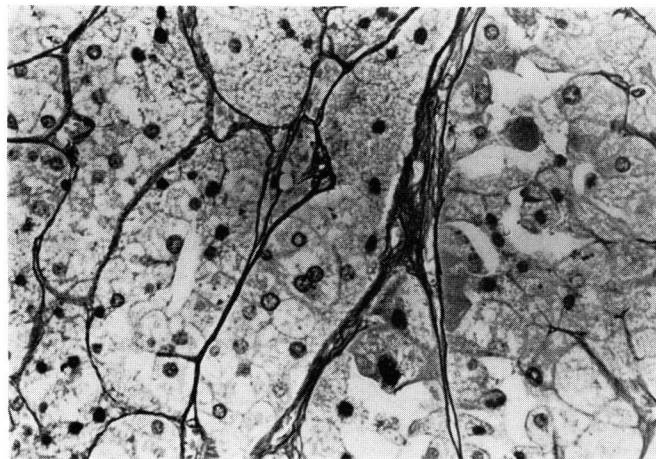


Fig. 4. Predominance of large clear-type cells with nuclear atypism (Elastic and Van Gieson's stain, $\times 400$).

瘍に接する副腎も部分切除し、さらに右腎に生検術を施行して手術を終了した。

副腎腫瘍は直径約 1.0 cm 大、重量 1.5 g、表面は淡黄色で、割面は黄金色であった。病理組織学的には腫瘍は周囲の副腎皮質組織と結合組織の被膜により隔てられているが、一部、被膜が消失し、腫瘍細胞が非腫瘍部皮質細胞と接している (Fig 2)。前者は主として細胞質が好酸性で泡沫状の明澄型細胞 (clear-type cell) より成り、lipid droplet に富んでいる。暗い胞体より成り hyperchromatic nucleus を有する充実型細胞 (compact-type cell)、両者の移行型細胞 (transitional-type cell または intermediate-type cell) も散見する。細胞の pleomorphism、核の空胞化も一部に認められ、多型性、異型性に富む腺腫である (Fig 3、

4)。腺腫中には疎な結合組織が入りこんでいる。非腺腫部で副腎皮質の一部には、薄い線維性被膜に囲まれ、部分的に被膜をかく clear-type cell の dominant は小結節が複数、認められる (Fig 5)。

腎の弓状動脈、小葉間動脈の内膜は肥厚し、動脈硬化性病変が強い。生検腎には30個以上の糸球体が認められたが、その約 1/3 は硝子化が顕著で、周囲には軽度の結合組織が増殖している。旁糸球体細胞は萎縮し、旁糸球体顆粒は目立たない (Fig 6)。

術後の創部治癒は順調であったが、退院時 (1980年12月16日) にも高血圧は持続していた。術後、血漿アルドステロン濃度は速やかに下降し、尿中アルドステロン排泄量も漸減した。尿中 Na/K は術後5日目より50日目まで上昇し、血清 K レベルも上昇を示し、

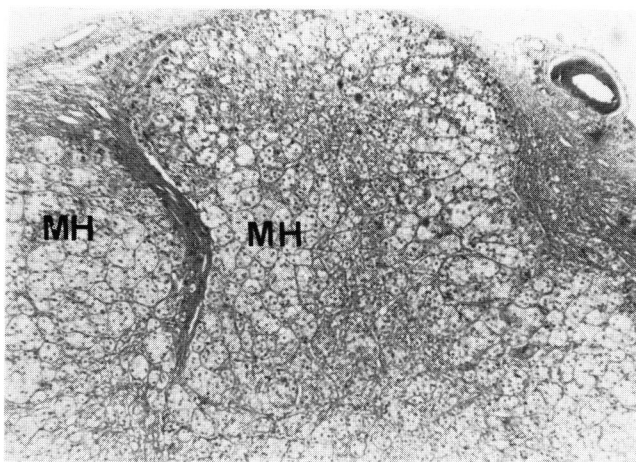


Fig. 5. Micronephroses (MH) in the adrenal cortex. Note the MHs are not completely encapsulated by fibrous tissue (Elastic and Von Gieson's stain, $\times 200$).

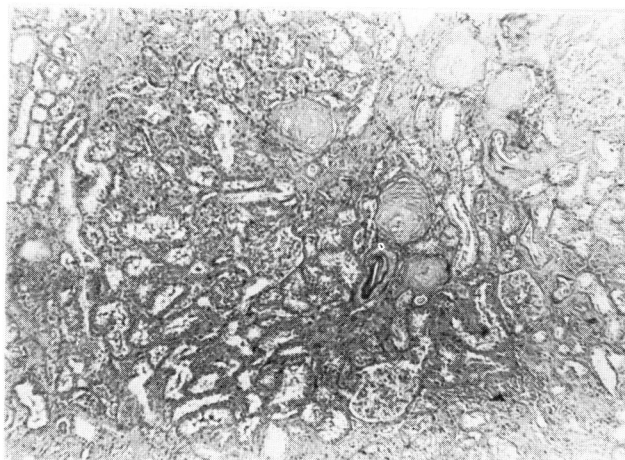


Fig. 6. Area of renal parenchyma showing crowding of hyalinized glomeruli, interstitial fibrosis and myointimal hyperplasia of the artery (Weigert's elastic and Van Gieson's stain, $\times 100$).

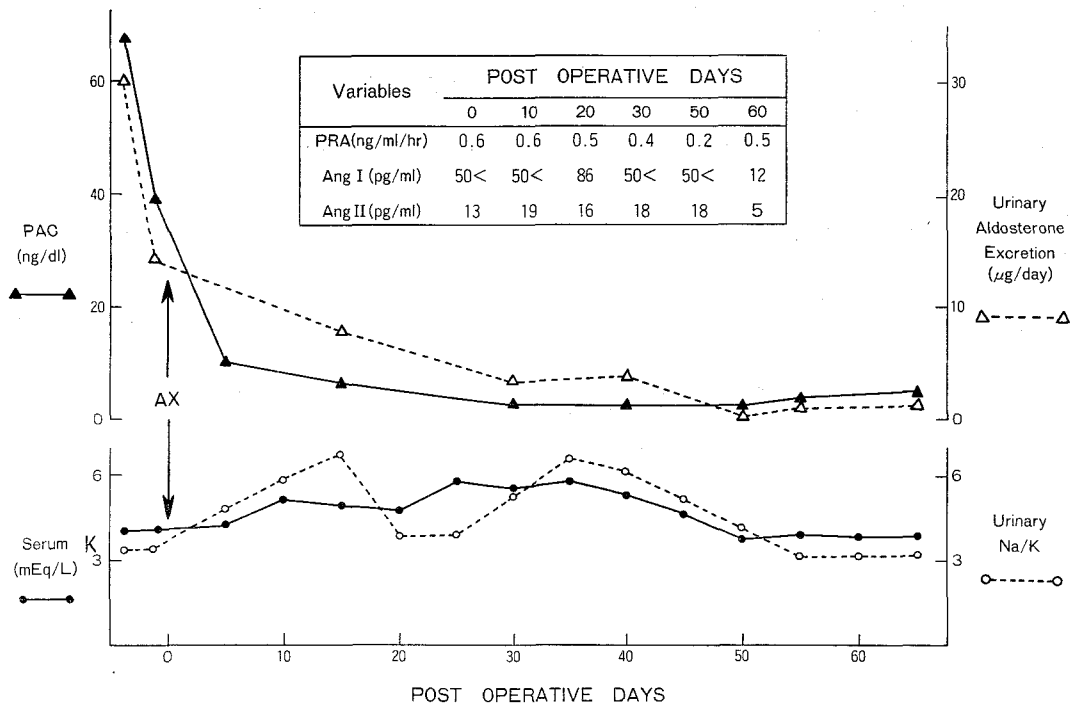


Fig. 7. Effect of adrenal surgery (AX) on plasma renin activity (PRA), plasma angiotensin II, plasma aldosterone concentration (PAC), urinary aldosterone excretion, serum K and urinary Na/K.

術後約30日目には 5.9~6 mEq/L を示した。血清 K 値が正常化するには約50日間を要した (Fig. 7)。1981年12月、患者は normokalemic であり、血圧は術前より低下している。

考 察

かつてはアルドステロン分泌腺腫は正常副腎皮質の束状層細胞に類似していることから、その構成細胞に hybrid cell という概念が導入されたこともあり²⁾、腺腫構成細胞が球状層細胞、束状層細胞の両者に形態的に類似しているとの見解もあった¹⁷⁾。しかし最近、原発性アルドステロン症患者の腺腫の主たる構成細胞である clear-type cell のミトコンドリアは球状層細胞のそれと形態的に類似していること、腺腫の 3β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性、glucose-6-phosphate DH 活性は球状層のそれら酵素活性に類似し、束状層細胞の enzymatic 活性と異なること、アルドステロン分泌腺腫のアルドステロン、コルチコステロンの含有量は正常副腎皮質のそれらホルモン含有量より高いが、コルチゾール含有量には差がないことなどが明らかになった¹⁹⁾。著者も球状層の肥厚例では原発性アルドステロン症の腺腫に近い病態を呈することもあ

ことを経験した^{13,14)}。自験例で興味ある病理組織学的所見は腺腫とともに micronodular hyperplasia が複数共存し、腺腫の被膜の1部が欠損して、腫瘍細胞の1部が副腎皮質細胞と直接、連絡していることである。症例によっては、nodular hyperplasia と腺腫とは組織学的に共通する所見を呈することもあり¹⁸⁾、著者は同一症例で、球状層の肥厚、nodular hyperplasia、腺腫が共存した hypokalemic primary aldosteronism を経験している¹⁵⁾。Kawasakiら¹¹⁾の症例は45歳の原発性アルドステロン症患者で、偏側副腎切除術でアルドステロニズムと低カリウム血症は改善したが、数カ月後には再発し、2度目の subtotal adrenalectomy を施行した剔除副腎には multiple micronodular hyperplasia が両側副腎に、2個の adenomatous hyperplasia が偏側副腎に認められている。もし nodular hyperplasia から腺腫への移行が惹起するとするならば、両者の鑑別とともに、本症の手術時期も当然問題となろう。腺腫と nodular hyperplasia, micronodular hyperplasia とそれを含む球状層の diffuse hyperplasia との厳密な鑑別はいろいろ問題があるが、もしかりに Vetterら²¹⁾のごとく原発性アルドステロン症の副腎を aldosterone-producing adenoma (APA) と idiopathic

bilateral adrenal hyperplasia (IAH) とに分けてみると、両者は CT scan, adrenal venogram, adrenal venous blood 中のホルモン測定などである程度、鑑別可能であるとの見解もあるが^{8,12)}、両者の間に血圧レベルに有意差なく¹⁾、生化学的検索は是非、必要であろう。ちなみに APA でも IAH でも血漿アルドステロン値に有意差はないとの報告もあるが^{7,21)}、前者の血漿アルドステロン値は後者のそれより高く、前者の血清Kは後者のそれより低レベルと見なす向きもある^{1,10)}。APA でも IAH でも supine position を保っているかぎり血漿アルドステロンは、朝、高値で、夕方、低値を示し、デキサメサゾンの投与を受けてもこの diurnal variation は変化しないという¹⁴⁾。アルドステロンの日内変動はコルチゾールのそれほど顕著でないと思われるが、検体の採取は定刻におこなうべきであろう。診断的価値のある検索として興味深いのは Biglieri ら¹⁾、Herf ら⁷⁾の報告で、APA 患者に4時間立位を保たせると血漿アルドステロン値は下降するのに対し、IAH 患者では血漿アルドステロン値が上昇し、これらの変化は 9 α -フルオロハイドロコチゾン投与の影響を受けないという。同様の報告が Hunt ら¹⁰⁾によりなされている。Biglieri ら¹⁾によれば血漿 18 OHB、血漿 18 OHB/血漿アルドステロン比も APA 患者では IAH 患者より高値であるという。APA と IAH におけるアルドステロンレベルに関しては諸家により見解の相異も見られるが、血漿レニン活性に関しては、いずれの報告でも APA の方が IAH より抑制されている^{1,7,10)}。その他、血漿レニン基質、血漿アンジオテンシンII、血漿 11-DOC は両者に差がなく⁹⁾、プロラクチンが高値を示した IAH 患者も報告されているが²⁰⁾、原発性アルドステロン患者では、プロラクチンが高値を示すとは断言できないようである。

スピロノラクチンは腎の尿細管のミネラルコルチコイド受容体に対しては抑制作用を有しており²⁰⁾、ヒト副腎における in vitro 検索でも 11- β や 18-hydroxylase の段階で、アルドステロン代謝を抑制することが知られている²²⁾。スピロノラクチン 400 mg/日を正常ヒトに投与すると血漿アルドステロン濃度、血漿レニン活性は、投与5日目までは上昇するが、5日目には両者とも減少することが報告されており²⁰⁾、一方、原発性アルドステロン症患者に 150~400 mg/日のスピロノラクチンを2~170日間投与すると血漿および尿中アルドステロンレベルは減少し、血漿レニン活性、血清K値は上昇するが、スピロノラクチンの投与期間が4~6週間におよぶとアルドステロン産生が増加す

ることも報告された⁴⁾。このようにスピロノラクチンは投与後、投与期間、対象患者の病態の差によりその作用が逆になることも起りうる。自験例の初診時の血圧は 190/96 mmHg で、血清K値は正常であった。また、スピロノラクチンを間歇的ながら3年間に服しており、本剤投与前にすでに hypokalemic alkalosis を指摘されており、自験例が純粋な normokalemic primary aldosteronism とは考えがたい。当患者においては、アルドステロンの長期分泌増加のため腎尿細管が escape 状態となり、これにスピロノラクチンが作用して尿中 Na 排泄量が増加し、血清K値が上昇したのであろう。顕著な降圧効果がスピロノラクチン投与のみでは得られなかった理由は、アルドステロン分泌量が高すぎてスピロノラクチンの通常の投与量のみでは拮抗できないこと、また腎の病理組織学的所見より明白のように hypertensive vascular lesion が強く、血管抵抗が上昇していたことも理由となろう。スピロノラクチンは投与を中止しても、その作用がしばらく継続することはすでに述べた¹⁶⁾。このような際、aldosteroma を摘出したため Na の尿中排出量が術後も持続し、血清K値が上昇したものと推測される。なおスピロノラクチン投与による尿細管の感受性の変化も⁶⁾、上記のごとき血清電解質の変動に影響を与えていよう。

結 語

スピロノラクチンの長期投与を受けた55歳の女子原発性アルドステロン症患者に右副腎腺腫剔除術、右副腎部分切除術、右腎生検術を施行した。術後に起った高カリウム血症について考察を加え、剔除した副腎に認められた nodular hyperplasia、腺腫の病理所見について言及し、前者から後者へ移行する可能性について述べた。

文 献

- 1) Biglieri EG, Schambelan M: The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 87~91, 1979
- 2) Brode E et al: A biochemical and pathological investigation of adrenal tissues from patients with Conn's syndrome. *Acta Endocrin* 41: 411~431 1962
- 3) Cheng SC et al: Effects of spironolactone, canerone and caneronate-K on cytochrome P-450, and 11 β - and 18-hydroxylation in bovine

- and human adrenal cortical mitochondria. *Endocrinology* **99**: 1097~1106, 1976
- 4) Conn JW, Hinerman DL: Spironolactone-induced inhibition of aldosterone biosynthesis in primary aldosteronism: morphological and functional studies. *Metabolism* **26**: 1293~1307, 1977
- 5) Ferriss JB et al: Clinical, biochemical and pathological features of low-renin ("primary") hyperaldosteronism. *Am Heart J* **95**: 375~388, 1978
- 6) 福地総逸: spironolactone の新しい臨床応用面. *日本臨床* **32**: 3326~3332, 1974
- 7) Herf SM et al: Identification and differentiation of surgically correctable hypertension due to primary aldosteronism. *Am J Med* **67**: 397~402, 1979
- 8) Herwig KR: Primary aldosteronism: experience with thirty-eight patients. *Surgery* **86**: 470~474, 1979
- 9) Holland OB et al: Evidence against prolactin stimulation of aldosterone in normal human subjects and patients with primary aldosteronism and a prolactin-producing pituitary microadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* **45**: 1064~1076, 1977
- 10) Hunt TK et al: Selection of patients and operative approach in primary aldosteronism. *Ann Surgery* **182**: 353~361, 1975
- 11) Kawasaki T et al: Remission of recurrent hyperaldosteronism resulting from subtotal adrenalectomy of adenomatous hyperplastic adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab* **33**: 474~480, 1971
- 12) Linde R et al: Localization of aldosterone-producing adenoma by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* **49**: 642~645, 1979
- 13) Nakada T et al: Histochemical study of the human adrenal cortex. *Acta Histochemica et Cytochemica* **3**: 163~172, 1970
- 14) 中田瑛浩: 高血圧症と副腎皮質機能. 第1篇. 副腎皮質機能より見た高血圧患者の検討. *日泌尿会誌* **62**: 13~30, 1971
- 15) 中田瑛浩: 高血圧における球状帯所見と尿中 aldosterone 排泄量および副静脈血中の corticosterone 値との関係について. —とくに aldosteronism を中心として—熊本悦明, 笹野伸昭, 土山租夫編集: 副腎皮質の形態と機能, pp.225~233, 南江堂(東京, 京都), 1973
- 16) 中田瑛浩・ほか: スピロノラクトン—その投与のさいの問題点—. *西日泌尿* **39**: 25~32, 1977
- 17) Reidbord H, Fisher ER: Aldosteroma and nonfunctioning adrenal cortical adenoma: comparative ultrastructural study. *Arch Pathol* **12**: 155~161, 1969
- 18) 土山秀夫・武藤良弘: 副腎皮質腺腫および過形成の病理—特にその意義について—. *西日泌尿* **32**: 8~15, 1970
- 19) Tsuchiyama H et al: Functional pathology of aldosterone-producing adenoma. *Acta Pathol Jpn* **30**: 967~976, 1980
- 20) Tuck ML et al: Plasma corticosteroid concentrations during spironolactone administration: evidence for adrenal biosynthetic blockade in man. *J Clin Endocrinol Metab* **52**: 1057~1061, 1981
- 21) Vetter H et al: Primary aldosteronism: inability to differentiate unilateral from bilateral adrenal lesions by various routine clinical and laboratory data and by peripheral plasma aldosterone. *Acta Endocrinol* **89**: 710~725, 1978

(1981年12月14日受付)