

脳出血後に発見された選択的低アルドステロン症の1例

1) 東生駒病院内科

2) 奈良県立医科大学第1内科学教室

松田吉史¹⁾, 野中秀郎²⁾, 平田英二¹⁾

佐々木嘉彦¹⁾, 伴圭一郎¹⁾, 上田一也¹⁾, 小川修二¹⁾

林 勝文¹⁾, 清水和男¹⁾, 有吉浄治¹⁾, 石川兵衛²⁾

A CASE OF SELECTIVE HYPOALDOSTERONISM DIAGNOSED AFTER CEREBRAL HEMORRHAGE

YOSHIFUMI MATSUDA¹⁾, HIDEO NONAKA²⁾, EIJI HIRATA¹⁾,

YOSHIHIKO SASAKI¹⁾, KEIICHIRO BAN¹⁾, KAZUYA UEDA¹⁾, SHUJI OGAWA¹⁾,

MASAFUMI HAYASHI¹⁾, KAZUO SHIMIZU¹⁾, JYOJI ARIYOSHI¹⁾ and HYOE ISHIKAWA²⁾

1) Department of Internal Medicine, Higashiikoma Hospital

2) The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 26, 1991

Summary: A 54 year-old male who had suffered from an attack of cerebral hemorrhage five months before was admitted because of increasing dizziness and fatigue. Laboratory examinations on admission revealed both hyponatremia and hyperkalemia. Despite the elevation of plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone level was markedly low. Both basal plasma cortisol level and urinary 17-OHCS excretion rate were normal. While cortisol showed a normal response to rapid ACTH infusion test, plasma aldosterone showed no or very low response to each of the endocrinological tests carried out (rapid ACTH infusion test, angiotensin II infusion test and furosemide two-hour standing test). However, PRA showed a marked increase in response to furosemide two-hour standing test. On the basis of these findings, a diagnosis of selective hypoaldosteronism (Type I) was established. The present disease was probably due to destruction of the zona glomerulosa of the adrenal cortex caused by some autoimmune mechanism.

Index Terms

selective hypoaldosteronism, PRA, plasma aldosterone, hyponatremia, hyperkalemia

はじめに

選択的低アルドステロン症 (Selective Hypoaldosteronism 以下SHA)は副腎皮質ステロイドのうちアルドステロン分泌のみが低下する疾患をいう。SHAは、近年レニンおよびアルドステロンの放射免疫測定法の普及に伴って発見頻度が増加し、注目されている疾患である¹⁾。本症はCosgriff²⁾により、その原因が副腎内に存在して

アルドステロンの選択的低下が生じ、高レニン血症を呈するI型と、副腎外の原因によって二次的に生じる低レニン血症を介して選択的にアルドステロンの低下をきたすII型に分類されている。現在まですでに数百例の報告がなされているが、その大部分はSHA II型であり、I型の報告はきわめて少ない。今回我々は脳出血後にSHA I型を呈した症例を経験し、その成因について若干の検討を加えたので報告する。

症 例

患者：54歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：39歳，右脳内出血(被殺)。

家族歴：特記することはない。

現病歴：昭和48年11月に右脳内出血で某院に入院した際に，初めて高血圧症を指摘された。1年間入院したが，退院後の服薬はきわめて不規則であった。なお，退院後も後遺症として左片麻痺と構語障害が存在したという。昭和63年12月31日夕方，右半身に新たに強いしびれを伴う片麻痺が出現し，嘔気・嘔吐を認めたため東生駒病院内科を受診し，頭部CT検査の結果，新鮮な左脳内出血(視床)が認められ緊急入院した(Fig. 1に平成1年1月1日の頭部CT像を示す)。入院後経過良好であり，平成1年，3月末退院した。同年5月初旬より低血圧傾向・眩暈が出現し，全身倦怠が次第に増強したため，同年7月3日東生駒病院内科に再度入院した。

入院時主要身体所見(再入院時)：身長178cm，体重72kg，体温36.5°，脈拍76/分，整。血圧94/72mmHg。貧血，黄疸，色素沈着はなし。胸部に異常はなく，腹部

は平坦・軟で，肝，脾，腎は触知されない。神経学的には，両側上下肢の痙性麻痺と知覚障害および両側深部反射の亢進と病的反射の出現を認めた。

入院時検査成績(再入院時)：入院時検査成績を

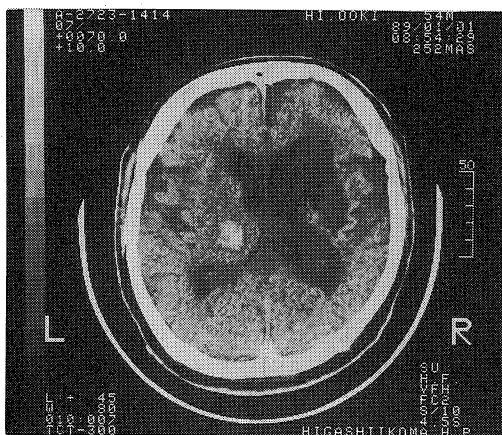


Fig. 1. Brain CT shows small high density area in left thalamus and large irregular low density area in right putamen and unilateral markedly dilated ventricles.

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		UA	4.2 mg/dl
protein	(-)	creatinine	0.6 mg/dl
glucose	(-)	Na	120 mEq/l
urobilinogen	(-)	K	5.5 mEq/l
bilirubin	(-)	Cl	86 mEq/l
sediment	normal	Ca	8.6 mg/dl
Peripheral blood		P	3.5 mg/dl
RBC	402×10 ⁴ /mm ³	Urine chemistry	
Hb	13.0 g/dl	Na	112~164 mEq/day
Ht	41.2 %	K	24~58 mEq/day
WBC	7800 /mm ³	NAG	108 U/day
Platelet	28.4×10 ⁴ /mm ³	Serological test	
ESR	22 mm/hr	CRP	(1+)
Blood chemistry		RA	(1+)
T. Protein	7.1 g/dl	RAHA	(1+)
Alb	62.0 %	ANA	positive 64×(homogenous)
α ₁ -gl	2.4 %	LE cell phenomenon test	(-)
α ₂ -gl	7.2 %	LE test	(-)
β-gal	8.8 %	Anti-DNA anti body	(-)
γ-gal	19.6 %	Anti-adrenocortex antibody	(-)
ALP	224 IU/l	C ₃	74 mg/dl
GOT	25/l	C ₄	10 mg/dl
GPT	37/l	CH ₅₀	25.2 U/ml
LDH	398 U/l	Direct antiglobulin test	(-)
T-bilirubin	0.6 mg/dl	Indirect antiqlobulin test	(-)
FBS	89 mg/dl	Renal function	
T-cholesterol	164 mg/dl	Creatinine clearance	79.4 l/min
BUN	17.2 mg/dl		

Table 1 に示す。尿は糖・蛋白ともに陰性で、沈渣に異常はなかった。末梢血液検査では貧血はなく、白血球数は7800/mm³と正常範囲であった。血沈も1時間値22 mm と正常範囲であった。血液化学検査では肝・腎機能に異常はなかったが、血清電解質はNa 120 mEq/l, K 5.5 mEq/l で、Na/K 比は21.8 と著しく低下していた。しかし、24時間尿中Na 排泄量は正常であった。免疫血清学検査では、CRP 1+, RA 1+, 抗核抗体陽性(64倍 homogenous type) と、C₄およびCH₅₀の軽度低下を認めた。

内分泌学的検査は電解質の1日摂取量が一定(Na 140 mEq, K 50 mEq/日)の食事のもとで測定した(Table 2)。24時間尿中の17 OHCS, 17 KS および午前8時の血漿 cortisol 濃度, ACTH 濃度は正常範囲内であった。血漿レニン活性(PRA)は2.4 ng/ml/hr と軽度高値を示したが、血漿 aldosterone 濃度は20 pg/ml と著しく低値であった。また、angiotensin I・II および Deoxycorticosterone (DOC) は軽度上昇していたが、corticosterone (B) は正常範囲であり、さらに血中甲状腺ホルモンや尿中 catecholamine も正常範囲であった。血漿浸透圧は正常範囲でかつ ADH は0.3 pg/ml 以下と低値を示したことより、SIADH は否定的であった。更に病態を明らかにするために以下に述べる1)~5)の種々の内分泌負荷試験を実施した。

1) 下垂体前葉ホルモン分泌機能検査: ACTH は正常範囲であったが、下垂体前葉の機能をチェックするために Insulin 0.1 U/kg, TRH 500 μg, LH-RH 100 μg の3

者同時負荷試験を行った(Fig. 2)。下垂体前葉ホルモンは、基礎値はいずれも正常範囲で、かつ、負荷試験に対してすべて正常反応を示した。したがって、下垂体前葉に関しては、問題ないと考えられる。

2) Rapid ACTH 試験: β¹⁻²⁴ACTH (Cortrosyn^R)

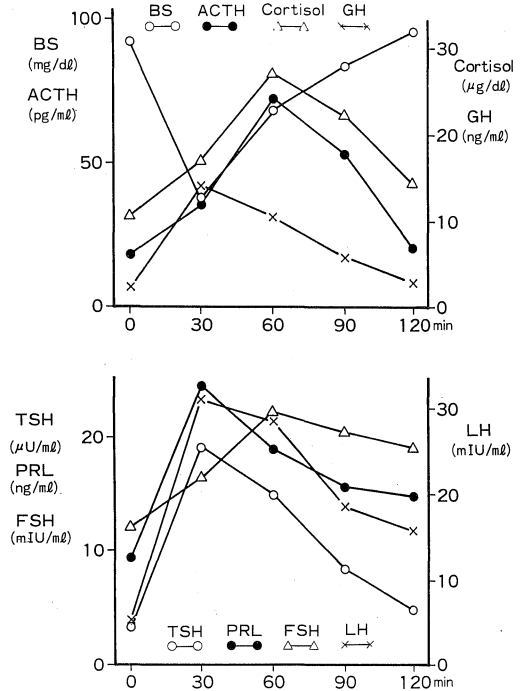


Fig. 2. Insulin, TRH, LH-RH test.

Table 2. Endocrinological data

Renin-angiotensin-aldosterone system			
Plasma renin activity (PRA)	2.4 ng/ml/hr		(0.1~2.0 ng/ml/hr)
Angiotensin I	240 pg/ml		(180 pg/ml ↓)
Angiotensin II	66 pg/ml		(50 pg/ml ↓)
Deoxycorticosterone (DOC)	0.342 ng/ml		(0.080~0.278 ng/ml)
Corticosterone (B)	2.87 ng/ml		(0.378~8.42 ng/ml)
Aldosterone (Ald)	20 pg/ml		(50~160 pg/ml)
ACTH-cortisol system			
ACTH (AM8:00)	15.4 pg/ml	U-17OHCS	5.2~6.4 mg/day
Cortisol (AM8:00)	14.3 μg/dl	U-17KS	4.8~7.2 mg/day
Catecholamines			
U-adrenalin	8.4~12.0 μg/day	U-VMA	5.8~7.2 mg/day
U-noradrenalin	62.6~80.4 μg/day	U-HVA	4.2~6.8 mg/day
Thyroid hormones			
T ₃	124 ng/dl	TBG	15 μg/dl
T ₄	9.6 μg/dl	TSH	2.8 μU/ml
FT ₃	4.8 pg/ml	TRAb	0 %
FT ₄	1.6 ng/dl	TGHA 100× ↓	MCHA 100× ↓
Posterior pituitary hormone			
ADH	0.3 pg/ml ↓ (Plasma osmolarity 276mOsm/l)		

0.25 mg を静注し、各種ホルモンの測定を行った。cortisol は正常反応を示したが、DOC と corticosterone は軽度の低反応を示し、aldosterone はほとんど反応しなかった。なお、18-OH-DOC は正常反応を示した (Fig. 3)。

3) Angiotensin II 負荷試験：拡張期血圧が 20 mmHg 上昇したまま接続する速度で、angiotensin II (Hypertensin[®]) を 30 分間持続注入したが、aldoster-

one, corticosterone および DOC はいずれもほとんど反応しなかった (Fig. 4)。

4) Furosemide 起立負荷試験：furosemide (Lasix[®]) 1 mg/kg を静注した後、2 時間の立位負荷を行った。PRA は著しく上昇したが、aldosterone は低反応であった。corticosterone, DOC および 18-OH-DOC も同様に低反応を示したが、cortisol は正常反応を示し増加した (Fig. 5)。

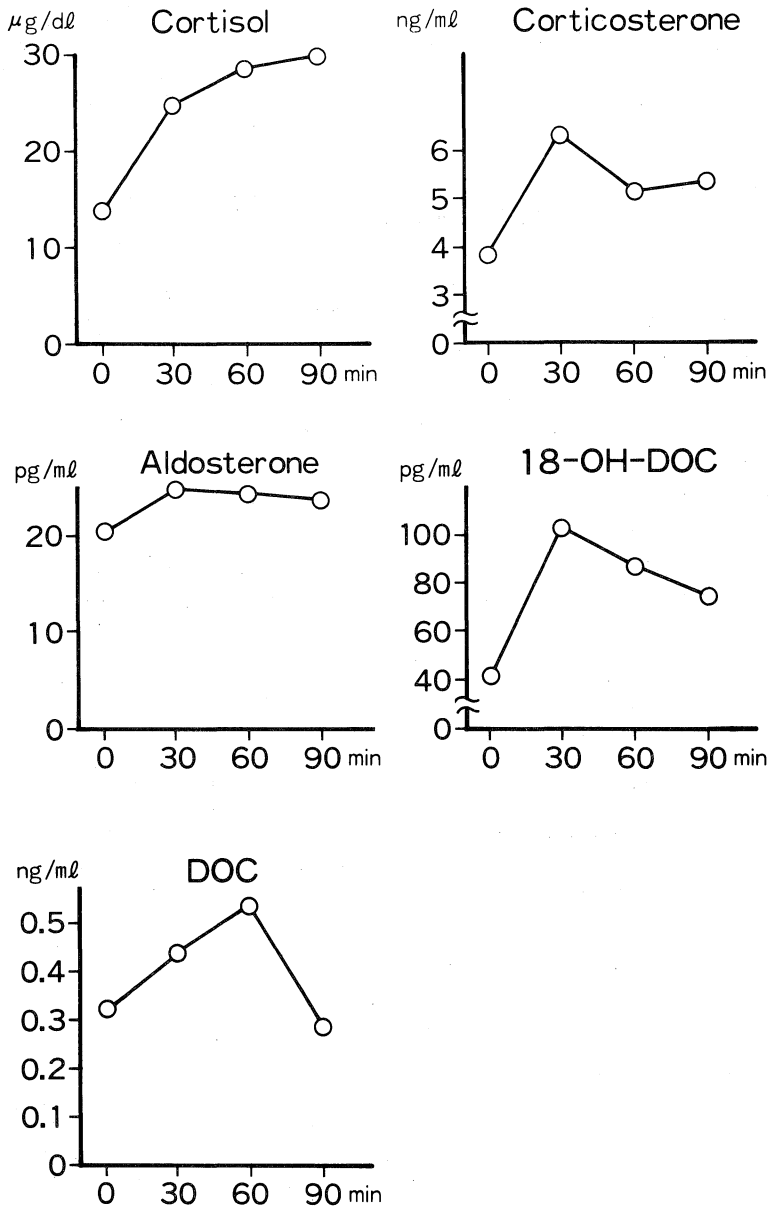


Fig. 3. Rapid ACTH test.

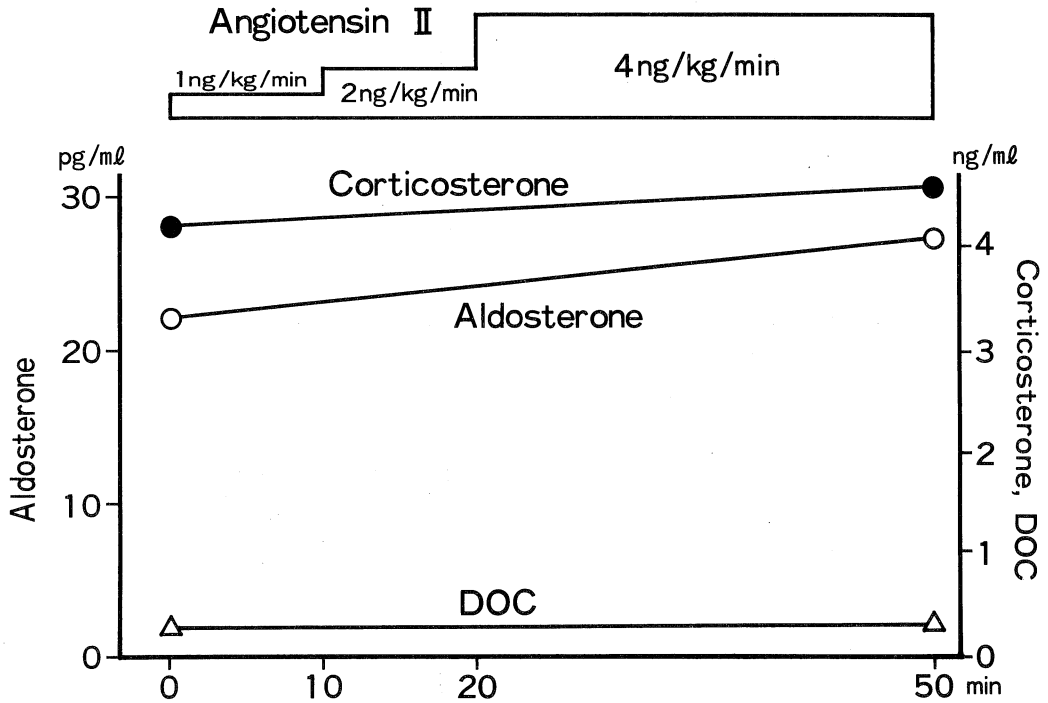


Fig. 4. Angiotensin II Infusion test.

5) Metoclopramide 負荷試験: 抗 dopamine 薬である metoclopramide (Primperan[®]) 10 mg の静注に対し, prolactin は正常反応を示したが, aldosterone は全く反応しなかった(Fig. 6).

入院後経過: 現在, 日常臨床に主として使用されている鉱質 corticoid である 9 α -fluorohydrocortisone (Florinef[®]) 1日 0.1 mg の投与により血清 Na, K, Cl は徐々に改善, Na/K 比も正常化し, 全身倦怠感および脱力感も軽快した. さらに入院約 2 か月後には抗核抗体が陰性化した.

考 案

本症例の場合, 血中 cortisol, 尿中 17 OHCS および 17 KS はいずれも正常値を呈しており, Rapid ACTH 試験でも cortisol は正常反応を示した. しかし, aldosterone は各種の負荷試験に対し無または低反応を示し, 一方, PRA は furosemide 起立負荷試験によって著明に上昇したことから, 原因が副腎に存在する I 型の SHA と診断し得る. この I 型の原因の 1 つとして, 先天性 18-hydroxylase または 18-hydroxysteroid dehydrogenase の障害が考えられている³⁾⁴⁾⁵⁾(Fig. 7 に Mineralocorticoid の合成経路を示す)⁶⁾⁷⁾. しかし, 本症

例の場合, 脳梗塞発症まで全く健康であったことより先天性の酵素異常は考えにくく, さらに corticosterone が各種負荷試験後に著しい増加を示さなかったことより, 18-hydroxylase の障害は考えがたい. しかし, 18-OH-corticosterone を測定できなかったため, 18-hydroxysteroid dehydrogenase の障害の有無を確定することはできなかった. さて, SHA I 型の成因として, 先天性の酵素の障害の他に, aldosterone が産出される副腎皮質球状層の特異的な障害が知られている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾. これは, いわゆる Addison 病の前段階とも考えられる病態であり, ヘパリンなどの薬物による影響¹¹⁾のほか, 球状層の結核性変化⁸⁾, 悪性腫瘍の転移¹²⁾¹³⁾あるいは自己免疫的な機序¹⁴⁾¹⁵⁾などによって生じる可能性が考えられている. このような副腎内の障害に基づいた SHA では, 腎からの Na 喪失が亢進するため, 低 Na 血症および細胞外液量の減少が生じ易く, その結果 R-A 系は刺激されて, PRA が高値を呈する 경우가多い. 本症例においては, ヘパリン投与の既往なく, 病歴と諸検査の結果から結核および悪性腫瘍による可能性は考え難い. 一方, 自己免疫的な機序については, 抗副腎皮質抗体は陰性であったが, 抗核抗体陽性であったことより, 何らかの自己免疫的な機序により, 副腎皮質球状層全体が障害されて, SHA I

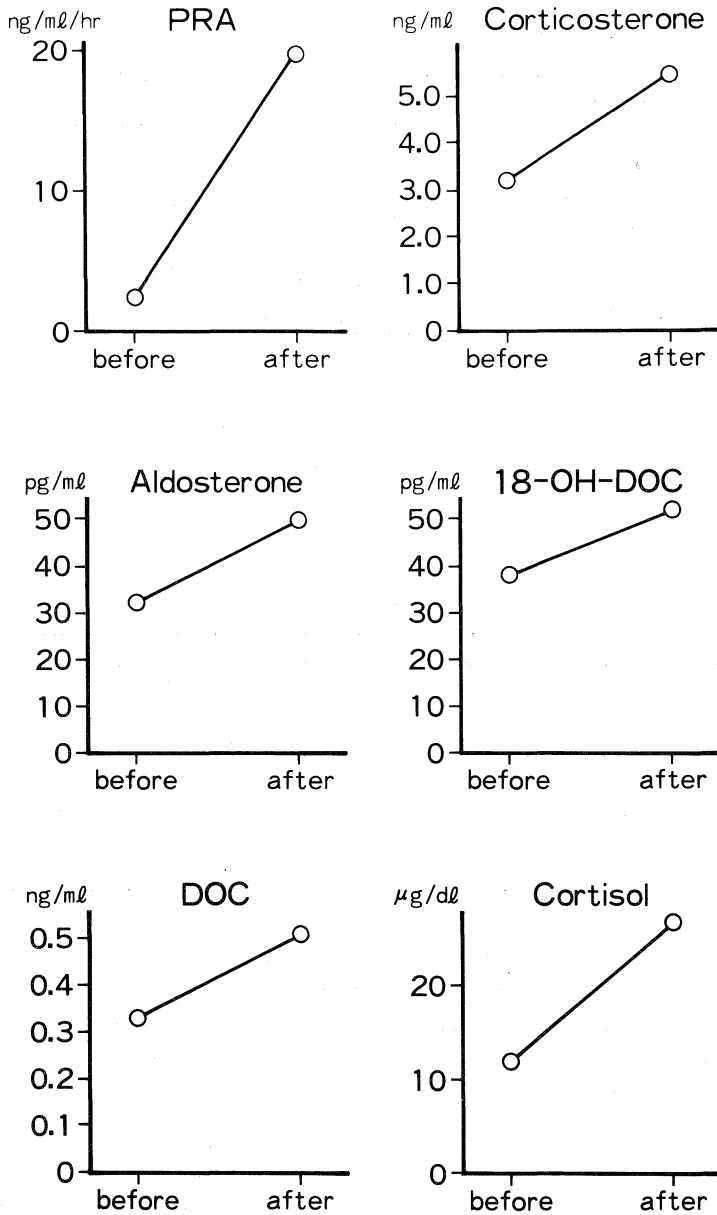


Fig. 5. Furosemide and 2-hour-standing test.

型をきたした可能性が考えられる。Mariebら¹⁶⁾は自己免疫による aldosterone 分泌低下の機序は、副腎の萎縮が外側から始まり、次第に内側に進行していくために、初期には球状層から分泌される aldosterone が低下し、球状層と束状層より分泌される corticosterone および DOC は正常値を示すと報告している。これは、本症例に合致する状態であり、本症は自己免疫が関与して発症したものと考えられるが、低酸素血症や循環不全による副

腎虚血の関与も完全には否定できない。

SHA I型は重症疾患患者の約20%に認められるという報告がある¹⁷⁾が、この場合の酵素障害については明確な結論が得られているわけではなく、重症期に種々の原因より惹起される自己免疫的機序により生じるのであろうと考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。本症例も重症疾患である脳出血の回復期に出現しており興味深い。今後引き続き検討される必要があるものと思われる。

おわりに

脳出血5か月後に、稀な疾患である選択的低アルドステロン症(I型)を来した症例を経験した。さらに本症例はその成因に自己免疫的な機序が関与している可能性が

推測され、きわめて興味深い症例と考え文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第130回日本内科学会近畿地方会において発表した。

文 献

- 1) 竹田亮祐：アルドステロン欠乏症。臨床水電解質 5：151, 1986.
- 2) Cosgriff, T. M. : Hyporeninemic hypoaldosteronism—case report and observation of dissociated renin and erythropoietin activity. J. Chron. Dis. 31 : 195, 1978.
- 3) Visser, H. K. A. and Cost, W. S. : A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone : Uninary C₂₁-corticosteroid pattern in three related patients with a salt-losing syndrome, suggesting an 18-oxidation defect. Acta Endocrinol. 47 : 589, 1964.
- 4) Waldhäusl, W., Herkner, K., Nowotny, P. and Bratusch-Marrain : Combined 17 α - and 18-cydroxylase deficiency associated with complete male pseudohermaphroditism and hypoaldosteronism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46 : 236, 1978.
- 5) Katznelson, D., Sack, J., Kraiem, Z. and Lunenfeld, B. : Congenital hypoaldosteronism—thirteen year follow-up in identical twins. Hormone Res. 11 : 22, 1979.
- 6) Urick, S., Gautier, E., Vetter, K. K., Markello, J. R., Yaffe, S. and Lowe, C. U. : An aldosterone biosynthetic defect in a salt losing disorder. J. Clin. Endocrinol. Metab. 24 : 669, 1964.

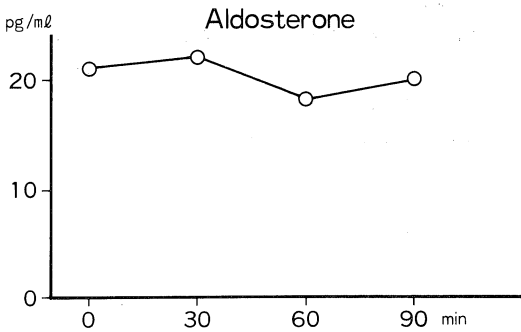
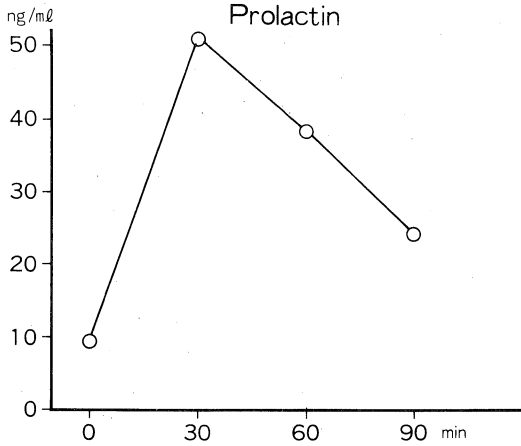


Fig. 6. Metoclopramide test.

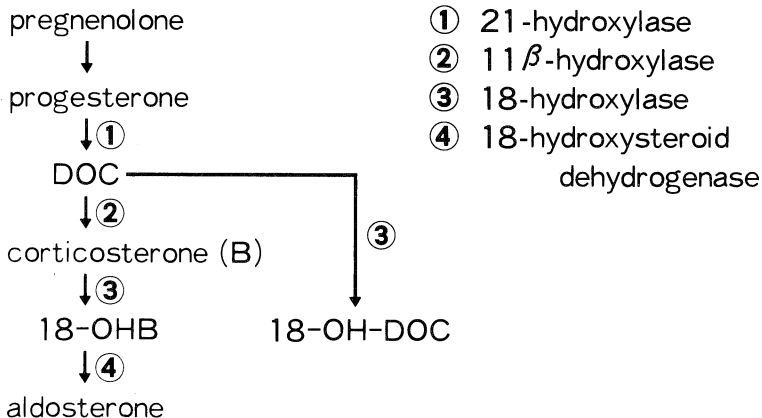


Fig. 7. A major pathway of aldosterone biosynthesis.

- 7) **David, R., Golan, S. and Drucker, W.** : Familial aldosterone deficiency : Enzyme defect? diagnosis and clinical course. *Pediatrics* **41** : 403, 1967.
- 8) 猿田享男 : 選択的低アルドステロン症. 日内会誌. **70** : 497, 1981.
- 9) **Devanport, M. W. and Zipser, R. D.** : Association of hypotension with hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill patient. *Arch. Intern. Med.* **143** : 735, 1983.
- 10) **Williams, F. A., Tuck, M. L., Martin, V. and Chandler, D. W.** : Acquired primary hypoaldosteronism due to an isolated zona glomerulosa defect. *N. Engl. J. Med.* **309** : 1623, 1983.
- 11) **Wilson, D. and Goetz, F. C.** : Selective hypoaldosteronism after prolonged heparin administration. *Am. J. Med.* **36** : 635, 1964.
- 12) **Taylor, H. C.** : Isolated hyperreninemic hypoaldosteronism due to carcinoma metastatic to the adrenal gland. *Am. J. Med.* **85** : 441, 1988.
- 13) **Sheeler, L. R. and Goffman, T. E.** : Adrenal insufficiency secondary to carcinoma metastatic to the adrenal gland. *Cancer* **52** : 1312, 1983.
- 14) **Hung, W., Migeon, C. J. and Parrot, R. H.** : A possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings, one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia and superficial moniliasis. *New Engl. J. Med.* **269** : 658, 1963.
- 15) **Hoffenberg, R. and Whimster, W. F.** : A case of hypoaldosteronism. *Brit. Med. J.* **1** : 316, 1975.
- 16) **Marieb, N. J., Melby, J. C. and Lyall, S. S.** : Isolated hypoaldosteronism associated with idiopathic hypoparathyroidism. *Arch. Intern. Med.* **134** : 424, 1974.
- 17) 岡本清也, 宮森 勇, 池田正寿, 永井国雄, 越田英夫, 武田仁勇, 安原修一郎, 森瀬敏夫, 滝本弘明, 竹田亮祐, 一二三宣秀 : 重症救急患者におけるレニン, アンジオテンシン, アルドステロン系 : 低アルドステロン症の発生頻度と成因. *日腎誌.* **27** : 1599, 1985.
- 18) **Stern, N., Beck, F. W. J., Sowers, J. R., Tuck, M., Hsueh, W. A. and Zipser, R. D.** : Plasma corticosteroids in hyperreninemic hypoaldosteronism : Evidence for diffuse impairment of the zona glomerulosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **57** : 217, 1983.
- 19) **Zipser, R. D., Davenport, M. W., Martin, K. L., Tuck, M. L., Warner, N. E., Swinney, R. R., Davis, C. L. and Horton, R.** : Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill : A new entity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **53** : 867, 1981.