

症例報告

原発性アルドステロン症が一つの要因と 考えられた脳被殻出血の1例

昭和大学医学部脳神経外科学講座

谷岡 大輔* 清水 克悦 水谷 徹

抄録：原発性アルドステロン症は、良性な高血圧症と認識されていたが、最近の研究から生命に危機を及ぼす危険な高血圧症であることがわかってきた。今回、われわれは血圧コントロールが良好であったにも関わらず、原発性アルドステロン症が一つの要因と考えられた脳被殻出血の一例を経験した。症例報告により原発性アルドステロン症を加療することの重要性について報告する。63歳女性が失語症、ミギ片麻痺を呈して来院した。既往歴として高血圧症を指摘され、良好にコントロールされていたが脳出血を発症した。脳出血の加療後にヒダリ副腎病変による原発性アルドステロン症と診断された。副腎鏡視下切除術により降圧剤が不要となった。単に血圧を正常化させることが、原発性アルドステロン症を有する患者を治療する唯一の目標ではなく、高血圧、低カリウム血症および心血管イベント・脳血管イベントによる罹患率および死亡率を減少させることに主眼をおくべきである。原発性アルドステロン症に対する診断的アプローチは単純であり、治療により脳血管疾患、心血管疾患を予防することは重要と考えられた。

キーワード：脳内出血、原発性アルドステロン症、高血圧症、副腎摘出術

緒言

近年、血圧コントロールが厳格に行われるようになったが、依然として脳出血の患者に遭遇する。脳出血は高死亡率に関連し、生存者は重大な障害を被っている^{1,2)}。このため、脳出血の発症予防、再発予防は必ず試みなければならない。今回、われわれは血圧コントロールが良好であったにも関わらず、原発性アルドステロン症が一つの要因と考えられた脳被殻出血の1例を経験したので報告する。

症例

63歳女性が、失語症・ミギ片麻痺を呈して、救急搬送された。既往歴として43歳時に高血圧症を指摘され、アムロジピン10mg/日服用により収縮期血圧は120mmHg以下で良好にコントロールされていた。その他、指摘された疾患はない。来院時、血圧176/92mmHg、脈拍86整。意識レベルはGlasgow Coma ScaleでE2V3M5。ミギ上下肢麻痺(MMT:U/E=3/5, L/E=3/5)を認めた。来院

時に施行した採血検査では、低カリウム血症は見られず(K:4.1mEq/l)、腎機能障害・血糖値・尿所見を含めて正常範囲内であった。頭部CTは、最大径40mmの左被殻出血を呈していた(Fig.1)。CT angiographyでは、出血原因となる異常血管は検出されなかった(Fig.2)。当初、保存的加療の方針であったが、意識障害が増悪したため、開頭血腫除去術を施行した。手術は前頭側頭開頭でシルビウス裂経由により行われた。術後、意識障害・片麻痺・失語症は改善傾向にあり、2か月間のリハビリテーションにより自力歩行が可能となり、失語症も改善した。通常の生活に復帰することができた。

リハビリテーション施行と同時に、高血圧症の原因検索が行われた。原発性アルドステロン症のスクリーニング検査を施行。採血は、すべて臥位保持30分後、午前9時に施行した。血漿アルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration:PAC)高値(154.7pg/ml)、血漿レニン活性比(plasma renin activity:PRA)の低下(0.4ng/ml/hr)が認められ、aldosterone/plasma renin activity ratio (ARR)

*責任著者



Fig. 1 Brain computed tomography demonstrated left sided cerebral putaminal hematoma with a maximum diameter of 40 mm.



Fig. 2 CT angiography detected no abnormal blood vessels causing intracranial hemorrhage.

は 386.75 (≥ 200) と高値であり、原発性アルドステロン症が疑われた。腹部CT画像では、左腎門部に7 mm程度の腫瘍性病変を認めた (Fig. 3)。

副腎静脈サンプリング (AVS) により局在診断を施行した。Expert Consensus Statement³⁾に基づいて診断が行われた。ACTH 負荷下で以下の値を得た。

Peripheral blood cortisol concentration (PCC) : 17.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$

Left sided adrenal vein cortisol concentration (ACC) : 626.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$

Left sided adrenal vein aldosterone concentration (AAC) : 3219.7 ng/dl

Right sided adrenal vein cortisol concentration (ACC) : 14.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$

Right sided adrenal vein aldosterone concentration (AAC) : 5.5 ng/dl

Left sided aldosterone /cortisol (A/C) ratio : 5.14

Right sided aldosterone /cortisol (A/C) ratio : 0.37

Left Selectivity Index (PCC/ACC) : 36.4 (≥ 3.0)

左右の局在判定には Lateralization Index (LI) (A/C ratio の左右比) を用いた。LI : 5.14 (≥ 2.6)。

以上の結果より、左副腎の片側病変による原発性アルドステロン症との診断に至った。

左副腎鏡視下切除術により腫瘍性病変を摘出した。病理検査を施行したが、微小腺腫のため摘出標

本内に腺腫を見出すことはできなかった。

術後、検査所見は、カリウム保持性利尿薬およびカリウム製剤の補充を行わない条件下で、以下の通り改善した。PAC : 10.4 pg/ml , PRA : 0.4 $\text{ng}/\text{ml}/\text{hr}$, 血清カリウム値 : 4.2 mEq/l 。血压管理は、降圧剤が不要となり、112/68 と良好なコントロールが得られた。

考 察

世界における脳卒中の約 54% は、高血圧症に起因する⁴⁾。また、全脳出血の 70% を占める高血圧性脳出血は高死亡率に関連する⁵⁾。脳出血の生存者の 61 ~ 88% は重大な障害を被っており、脳出血の再発を予防することは非常に重要である^{1,2)}。

高血圧症、高齢、および初回出血の部位 (深部基底核と脳葉) は、脳内出血再発の重要な危険因子であることは、良く知られている^{6,7)}。脳出血後の再発予防のため、収縮期血圧 < 130 mmHg, 拡張期血圧 < 80 mmHg に十分に降圧することは、The American heart association と The American stroke association のガイドラインにも記載されている⁵⁾。脳出血後には、血压コントロールに注目する傾向にあるが、高血圧症が単剤または 2 ~ 3 種類の降圧薬で容易に是正される場合、二次性高血圧症を念頭においた精査は行われないと推測され、その他にも再発因子が存在することに留意する必要がある

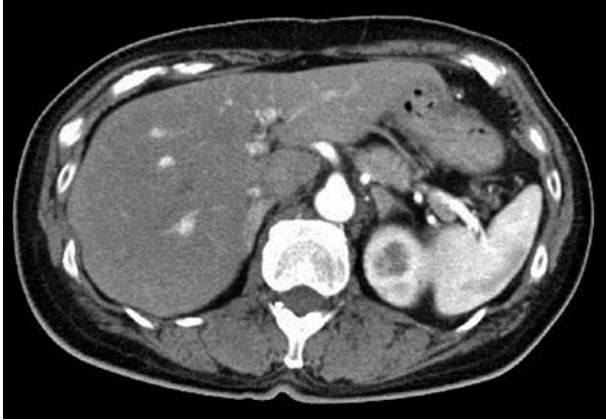


Fig. 3 Abdominal computed tomography showed a mass lesion of 7 mm in the left renal hilum part.

る。脳出血患者と原発性アルドステロン症を関連付けて治療を行っている脳神経外科医は、多くないと思われる。

原発性アルドステロン症は、30～60歳台に発見される⁸⁾。原発性アルドステロン症は最も一般的な二次性高血圧症の原因でおよそ5～13%を占めるが、その多くは見逃されている⁸⁻¹⁰⁾。過去には困難で複雑であったが、原発性アルドステロン症に対する診断的アプローチは単純であり、症例発見検査、確認検査およびサブタイプ評価検査の3段階で診断可能である⁸⁾。原発性アルドステロン症のスクリーニングはaldosterone/plasma renin activity ratio (ARR)を測定することが、広く受け入れられている^{11,12)}。簡便であり、内分泌内科医でなくても施行することができる。本症例においても、ARRを測定したことにより原発性アルドステロン症を疑うことができた。血漿レニン活性は、原発性アルドステロン症のほとんどの患者で抑制されている¹³⁾。一般的に血漿レニン活性が、正常か高値であることは、原発性アルドステロン症の可能性を除外できるとされている。本症例においても、血症レニン活性が抑制されていた。しかし、Hiraiwaら¹³⁾は、血漿レニン活性が正常範囲内であり、原発性アルドステロン症と診断することが困難であった脳出血（被殻出血）の1例を報告しており、診断上注意を要する。

高血圧および低カリウム血症、治療抵抗性高血圧、重度高血圧（160 mmHg以上の収縮期または100 mmHg以上の拡張期）、副腎腫瘍、若年または他の型の二次性高血圧症について評価されている患

者は、原発性アルドステロン症のスクリーニングを受けるべきである⁸⁾。本症例においては、動脈硬化性疾患がないにも関わらず、43歳時に高血圧症と診断されていた。コントロールが容易な高血圧症であったが、脳出血の治療開始時から原発性アルドステロン症を鑑別疾患の一つに加えるべきであった。本症例の高血圧症は、アムロジピン単剤のみで良好にコントロールされており、低カリウム血症も呈していなかったが、難治性高血圧症でなくても血清カリウム値が正常範囲内であっても、原発性アルドステロン症が潜んでいる可能性は十分にある^{14,15)}。

原発性アルドステロン症には、7つのサブタイプが存在する⁸⁾。Aldosterone-producing adenoma (APA)が35%、Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)が60%を占める。高血圧症を有する無作為に抽出された1,125人において、4.8%がAPA、6.4%がIHAと診断された^{14,15)}。

単に血圧を正常化させることが、原発性アルドステロン症を有する患者を治療する唯一の目標ではない。治療目標は、高血圧、低カリウム血症および心血管イベント・脳血管イベントによる罹患率および死亡率を減少させることである⁸⁾。ミネラルコルチコイド受容体は、腎臓および結腸に加えて、心臓、脳および血管にも存在しており、アルドステロンの過剰分泌は、心血管疾患、脳血管疾患のリスク増加と関連している⁸⁾。したがって、循環しているアルドステロンまたはミネラルコルチコイド受容体遮断は、原発性アルドステロン症を有するすべての患者のための管理計画の一部であるべきである。

AHAまたはPrimary (unilateral) adrenal hyperplasia (PAH)患者は、腹腔鏡下片側性副腎切除術を行い、IHAとGlucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)はミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストで治療されるべきである^{16,17)}。腹腔鏡下片側性副腎切除術は、副腎静脈サンプリング (AVS)により病側を特定し、片側性のAPA患者の治療の主流になっている⁹⁾。本症例においても、腹腔鏡下片側性副腎切除術により良好な結果が得られた。病理学的にAldosterone-producing adenoma (APA)を証明することはできなかったが、微小腺腫のため検出できなかったためであり、内分泌学的に改善をみているため、治療戦略に誤りはなかったと考える。

原発性アルドステロン症は、良性な高血圧と長らく認識されていたが、最近の研究から生命に危機を及ぼす危険な高血圧症であることがわかってきた¹⁰⁾。原発性アルドステロン症を有する患者は、心臓および腎臓の標的臓器損傷のために高血圧を有する他の患者より高い危険性があることが、いくつかの研究によって、既に示されている^{9, 18-20)}。いくつかの文献は、原発性アルドステロン症における脳血管障害疾患の有病率の増加を報告している^{21, 22)}。対照群の本態性高血圧症 (1.3%) と比較して、アルドステロン産生腺腫 (APA) 患者では脳出血の発生率が有意に高かった (6.3%) ($p < 0.05$)²²⁾。Milliezらは、本態性高血圧症の年齢および血圧を一致させた対照群と比較して、原発性アルドステロン症患者の脳卒中発症率が有意に増加した (12.9% 対 3.4%, OR 4.2) ($p < 0.05$) と報告している¹⁹⁾。イタリアの研究では、脳卒中またはTIAの有病率は、本態性高血圧患者 (n=323) よりも原発性アルドステロン症患者 (n=54) で有意に高かった ($p=0.004$, OR 4.36)²¹⁾。また、正カリウム血症の原発性アルドステロン症と低カリウム血症のそれとの脳血管障害の有病率に有意差は認められなかった (13.2% 対 12.6%) ($p < 0.001$)²³⁾。

これらの報告は、アルドステロンが血圧への影響とは無関係に有害な役割を果たすことを示唆している。本症例も脳出血発症前は、良好な血圧コントロールが得られていたが、結果として脳出血を発症した。このことは、原発性アルドステロン症が脳出血の原因となったことを裏付けている。

アルドステロンには、血管の線維化をきたすことにより、血圧上昇とは異なる機序で脳血管障害を引き起こす機序がある^{10, 24)}。Rizzoni Dらは、本態性高血圧患者と比較して、原発性アルドステロン症を有する患者においてより多くの小動脈の著明な線維化を検出した²⁵⁾。また、本態性高血圧と比較した場合、頸動脈内膜肥厚^{26, 27)}および大腿脈波速度の増加²⁶⁾および内皮機能の低下²⁸⁾が報告されている。二次性アルドステロン過剰症のラットモデルに対して、mineralocorticoid receptor-antagonistによる治療は、血圧に影響を与えないにも関わらず、脳卒中の発生率を低下させるという実験的発見が報告されている^{29, 30)}。Mulatero Pらは、炎症・線維化・vascular remodelingを誘発する血管壁へのアルド

ステロンの直接的な効果に一部起因している、と示している²⁰⁾。

結 語

原発性アルドステロン症が原因と考えられた脳被殻出血の1例を報告した。脳出血などの脳血管障害患者においては、低K血症を伴わず、良好な血圧コントロールが得られている原発性アルドステロン症が潜んでいることを認識する必要がある。原発性アルドステロン症を見逃すことはさらなる脳血管疾患、心血管疾患を引き起こすことを周知することは重要であると考えられた。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, *et al.* Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010; 9:167-176.
- 2) Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005;4:662-672.
- 3) Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, *et al.* Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009;151:329-337.
- 4) Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008;371:1513-1518.
- 5) Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:2032-2060.
- 6) Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, *et al.* The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:836-840.
- 7) Izumihara A, Suzuki M, Ishihara T. Recurrence and extension of lobar hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: multivariate analysis of clinical risk factors. *Surg Neurol.* 2005;64:160-164.

- 8) Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:607-618.
- 9) Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3623-3630.
- 10) Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2010;42:429-434.
- 11) Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, *et al*. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141:1589-1593.
- 12) Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:619-632.
- 13) Hiraiwa T, Iyata R, Tanimoto K, *et al*. Acute cerebral hemorrhage normalized plasma renin activity in a patient with primary aldosteronism. *Endocrine*. 2009;36:383-384.
- 14) Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, *et al*. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2293-2300.
- 15) Rossi GP, Bernini G, Desideri G, *et al*. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study. *Hypertension*. 2006;48:232-238.
- 16) Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988;17:367-395.
- 17) Funder JW, Carey RM, Fardella C, *et al*. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-3281.
- 18) Stowasser M, Sharman J, Leano R, *et al*. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5070-5076.
- 19) Milliez P, Girerd X, Plouin PF, *et al*. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243-1248.
- 20) Mulatero P, Monticone S, Bertello C, *et al*. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4826-4833.
- 21) Catena C, Colussi G, Nadalini E, *et al*. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168:80-85.
- 22) Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, *et al*. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The research committee of disorders of adrenal hormones in Japan. *J Endocrinol Invest*. 1995;18:370-373.
- 23) Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, *et al*. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1125-1130.
- 24) Mulatero P, Caserta M, Bertello C, *et al*. Aldosterone as an independent factor in cerebrovascular damage. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:785-797.
- 25) Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, *et al*. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2638-2642.
- 26) Bernini G, Galetta F, Franzoni F, *et al*. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008;26:2399-2405.
- 27) Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, *et al*. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1451-1457.
- 28) Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J*. 2009;56:553-559.
- 29) Mulatero P, Milan A, Williams TA, *et al*. Mineralocorticoid receptor blockade in the protection of target organ damage. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006;4:75-91.
- 30) Rocha R, Stier CT Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:308-314.

PUTAMINAL HEMORRHAGE PATIENT WITH PRIMARY ALDOSTERONISM
AS A PROBABLE CAUSE

Daisuke TANIOKA, Katsuyoshi SHIMIZU and Tohru MIZUTANI

Department of Neurosurgery, Showa University School of Medicine

Abstract — Primary aldosteronism used to be considered a benign form of hypertension, but recent research has shown that it can be life threatening. The present report is about one patient whose primary aldosteronism, despite favorable control of hypertension, was a probable cause of putaminal hemorrhage. The importance of treating primary aldosteronism is emphasized on the basis of this case report. The patient, a 63-year-old female, was hospitalized for aphasia and right hemiplegia. In terms of previous medical history, she had been shown to have hypertension, and, despite favorable control of this, had developed cerebral hemorrhage. After treatment of the cerebral hemorrhage, she was diagnosed as having primary aldosteronism on the basis of left adrenal lesions. Endoscopic adrenalectomy was then carried out, making administration of hypotensive agents unnecessary. Simple normalization of blood pressure is not the sole target for the treatment of primary aldosteronism; the aim should be to reduce the rates of morbidity and death due to hypertension, hypokalemia, and cardiovascular and cerebrovascular events. The diagnostic approach for primary aldosteronism is simple, and it is important to treat this condition in order to prevent cardiovascular and cerebrovascular disease.

Key words: intracranial hemorrhage, primary aldosteronism, hypertension, adrenalectomy

[受付：8月27日，受理：9月19日，2018]