

# 甲状腺疾患患者9例に認めた原発性アルドステロン症 (2013年3月-2014年9月)

中 村 重 徳

**要旨:** 2013年3月から2014年9月の期間に原発性アルドステロン症を9例の甲状腺疾患患者で認めた。検討できた7例の病態は、ACTH負荷を併用した選択的副腎静脈サンプリングにより、両側副腎過形成による特発性アルドステロン症と考えられた。9例の臨床症状は比較的軽く、積極的な検査が診断につながったものと考えられた。

## はじめに

本邦における高血圧者数(2010)は約4,300万人と推定されている<sup>1)</sup>。その中で、2次性高血圧である原発性アルドステロン症(primary aldosteronism: 以下PAと略す)の頻度は約5%と報告されている<sup>2)</sup>。計算上では約200万人の有病率となる。一方、全国疫学調査では診断される例は年間2,000例程度であり<sup>3)</sup>、両者に大きな乖離を認めている。

2013年3月、経過観察中の甲状腺患者の偶発副腎腫瘍の精査でPAの存在を認めた。その後、甲状腺疾患患者で高血圧を示した例で積極的にPAの存在を考え精査を行った。その結果、2014年9月末までに9例にPAの存在を認めたので、その全体像につき報告する。

## 方法と診断

血漿レニン活性(plasma renin activity: 以下PRAと略す)は単位時間で産生されるangiotensin Iの濃度で示し(ng/ml/hr)、血漿アルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration: 以下PACと略す)はpg/mlで示した。

診断は日本内分泌学会の診療ガイドラインで行った<sup>4)</sup>(図1)。カプトプリル負荷試験・フロセミド立位負荷試験・生理食塩水負荷試験(表1)の3検査の内、2検査が陽性の時、PAと

診断した。

局在診断は、ACTH負荷を併用し選択的副腎静脈サンプリング(adrenal venous sampling: 以下AVSと略す)を行い、日本内分泌学会のガイドラインの基準<sup>4)</sup>により局在を判断した(2014年10月末までの施行で)。なお、局在診断は松波総合病院(岐阜県笠松町)で行った。

## 症 例

症例1 50歳代女性

(PA診断確定時)(甲状腺乳頭癌)

1997年11月、甲状腺左葉の結節を主訴に受診。K 4.3mEq/l、なお血圧の記載無し。

2006年1月、再度受診。血圧 104/60、細胞診にて悪性(乳頭癌疑い)。同年5月に甲状腺全摘+リンパ節隔清を施行。病理は乳頭癌。その後、T4を投与し、経過観察中(頸部エコーを中心に転移の有無を経時的に検討)であった。

2013年3月に転移検索として胸部CTを施行。右副腎に15mm大の結節を認めた。MRIでは副腎皮質腺腫の所見。6月、随時でのPAC 202, PRA 0.3 (PAC/PRA比 673)。血圧 121/68mm Hg, K 4.1mEq/l。デキサメサゾン(Dex) 1mgを23時に投与翌朝のACTHは3.5pg/ml、コルチゾール:Fは1.9 $\mu$ g/dl。安静空腹臥床30分後のPAC 262, PRA 0.2は2時間立位で各々409, 0.3であった。経過中、血圧は正常。Kは3.5mEq/lのことが経過中一度あったが、それを除くとすべて正常範囲(3.6-4.9mEq/l)で

図1 原発性アルドステロン症診断の手引き (内分泌学会)

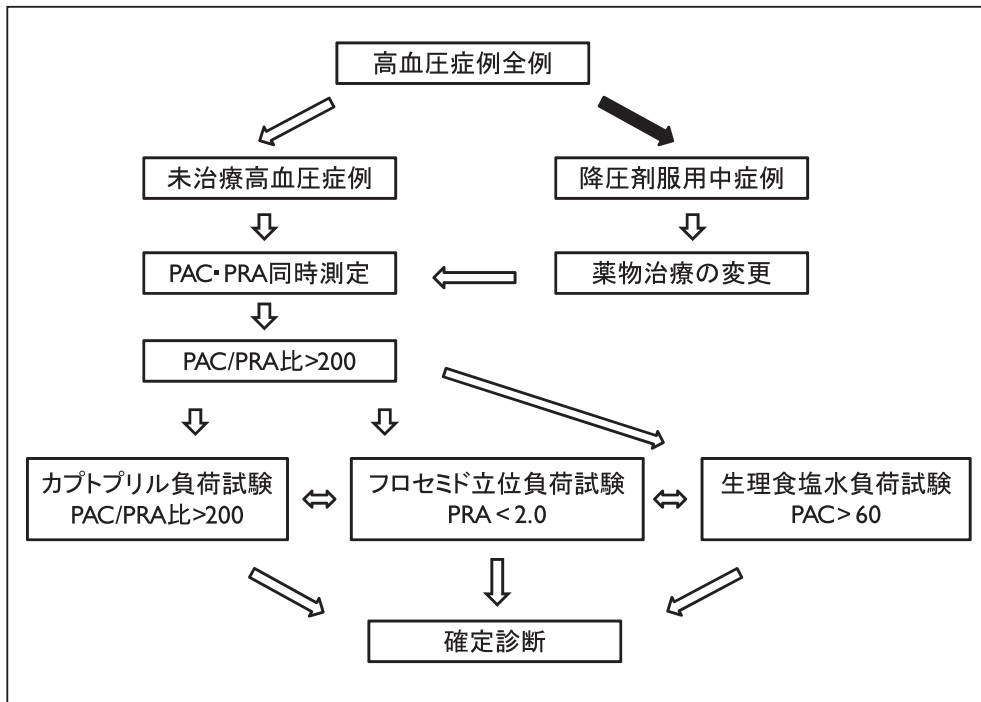


表1 機能確認検査の種類と陽性基準 (内分泌学会)

|             | 方法                | 陽性判定基準                |
|-------------|-------------------|-----------------------|
| カプトプリル負荷試験  | カプトプリル50mg経口負荷    | PAC/PRA比(90分後)>200    |
| フロセミド立位負荷試験 | フロセミド40mg静注・2時間立位 | PRA(2時間後)<2.0ng/ml/hr |
| 生理食塩水負荷試験   | 生理食塩水2L/4時間点滴静注   | PAC(4時間後)>60pg/ml     |

表2 機能検査の結果

|     | カプトプリル<br>負荷試験 | フロセミド立位<br>負荷試験 | 生理食塩水<br>負荷試験 | AVS |
|-----|----------------|-----------------|---------------|-----|
| 症例1 | ○              | ×               | ○             | ○   |
| 症例2 | ○              | ○               | ND            | ○   |
| 症例3 | ×              | ○               | ○             | ○   |
| 症例4 | ○              | ○               | ND            | ○   |
| 症例5 | ○              | ○               | ND            | ○   |
| 症例6 | ○              | ○               | ND            | ○   |
| 症例7 | ○              | ○               | ND            | ○   |
| 症例8 | ○              | ○               | ND            | ND  |
| 症例9 | ×              | ○               | ○             | ND  |

○：陽性、×：陰性、ND: not done

あった。PACとPRAの値より、高血圧を示さないがPAの存在が考えられた。subclinical Cushing 症候群はDex負荷後のFの日内変動より否定。カプトプリル負荷試験陽性、フロセミド立位負荷試験陰性、生理食塩水負荷試験陽性であり、PA (subclinical) (+非機能性副腎腫瘍) と診断。AVSにて両側副腎が責任病巣と考えられた。診断確定後、血圧正常であるがエプレレノン少量投与し経過観察中である。

#### 症例 2 30歳代女性

(PA診断確定時) (バセドウ病)

2002年よりバセドウ病で治療 (メチマゾール: MMI投与で甲状腺機能正常化。自己判断で同剤を中止。再燃しMMIその後プロピルサイオウラシル: PTUに変更)。

2003年6月に当院を紹介され受診 (PTU服用下)。血圧 136/70, K 3.9mEq/l。肝障害を認めたため、PTUの服用を中止。肝機能の改善を確認後、MMIを投与。2005年5月MMIをほとんど服用していないとのことで中止を指示。2007年1月再発。MMIを投与。2009年3月妊娠判明しMMIの投与を中止。2009年11月出産。出産後、無痛性甲状腺炎を発症。その後、甲状腺機能は正常。2013年5月出産。出産後、再度無痛性甲状腺炎を発症。出産後、血圧の上昇を訴えた (140/100前後)。11月随時のPAC 73.3, PRA 0.2 (PAC/PRA比 367), K 4.0mEq/lであり、PAの存在を考え検索を勧めた。カプトプリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験共に陽性であり、PAと診断。AVSで両側副腎が責任病巣。その後、来院時の血圧はやや高値のこともあるが自宅血圧は正常であった。本人の希望でエプレレノンは服用せず経過観察中。

#### 症例 3 30歳代女性

(PA診断確定時) (腺腫様甲状腺腫)

2013年左前頸部の腫れに気づいた。当院を紹介され10月受診。甲状腺左葉に8.4mlのう胞、その他にも多数のう胞性病変を認めた。各種検査より腺腫様甲状腺腫と診断。初診時の血圧は173/103 (脈拍 97/分) であり、PACとPRA

を測定した。その結果 (随時), PAC 288, PRA 0.9 (PAC/PRA比 320) であった。Kは3.8mEq/l。PAの存在が疑われた。カプトプリル負荷試験は陰性であったが、フロセミド立位負荷試験と生理食塩水負荷試験は陽性。PAと診断。AVSにて両側病変。診断後、当院で経過観察はできていない。

#### 症例 4 40歳代女性

(PA診断確定時) (慢性甲状腺炎)

2005年4月初診の慢性甲状腺炎の症例。血圧106/60。潜在性甲状腺機能低下であったが、妊娠を希望されT4を投与開始。その後、軽度の肝障害あり。T4による肝障害の可能性を考え投与を中止した。その後、肝機能は正常化。治療を乾燥甲状腺末に変更。2006年9月と2009年8月に出産。2010年再度T4を投与したが、今回の投与では肝障害は出現しなかった。2011年9月出産。2013年12月血圧は156/90。随時採血でK 3.8mEq/l, PAC 129, PRA = <0.1 (PAC/PRA比 >=1290)。カプトプリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験は共に陽性。PAと診断した。AVSにて両側病変。エプレレノンを投与し経過観察中。

#### 症例 5 60歳代女性

(PA診断確定時) (甲状腺乳頭癌)

1998年4月、初診 (血圧156/86)。甲状腺右葉に低エコー結節 (大きさ30x45cm)。K 4.0mEq/l。同年10月、血圧104/70。細胞診は良性の結果。悪性リンパ腫の可能性があり、生検を施行。結果は甲状腺乳頭癌。同年8月、甲状腺全摘+リンパ節の隔清術を施行。その後、甲状腺剤と活性ビタミンD製剤を投与。2000年7月、血圧154/70。2003年の血圧は136-160/86 (1年間で4回血圧が測定されているが、カルテ上では4回とも拡張期血圧は86と記載されている) であった。2005年-2008年の血圧は126-170/80-96であった。その後、2014年3月までの血圧は140-160/80-90。2014年3月血圧 154/84, 座位5分後のPAC 74.3, PRA 0.2 (PAC/PRA比 372), K 3.8mEq/l。また、午前・安静空腹

臥床30分後のPAC 66.5, PRA  $=<0.1$ であり, PAの存在が考えられた. カプトプリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験は共に陽性. PAと診断した. AVSにて両側病変. エプレレノンを投与した.

#### 症例6 50歳代女性

(PA診断確定時)(腺腫様甲状腺腫)

2007年9月初診. 甲状腺内に多数のう胞性病変, また峡部左に内部に高輝度スポットを複数認める直径1cmの結節を認めた. 血圧は166/80. 同部の細胞診は鑑別困難であった. その後, 2013年1月まで定期的に細胞診を繰り返していたが, 正常から鑑別困難の範囲であり, 悪性示唆する細胞診の成績は得られていなかった. 2014年1月の細胞診で悪性の疑いであり, 乳頭癌の存在を考え, 同年3月甲状腺全摘+リンパ節胸郭清を行った. 病理は腺腫様甲状腺腫で悪性像は認めなかった. その後, 甲状腺剤と活性ビタミンD製剤を投与. 2014年5月偶然測定した血圧が206/100(自宅では130-140との言)であり, 座位15分後にPACとPRAを測定した.

結果は各々105, 0.3 (PAC/PRA比 350)であった (K 3.5mEq/l). また, 午前・安静空腹臥床30分後のPAC 63.3, PRA  $=<0.1$ であり (K 3.7mEq/l), PAの存在が考えられた. スロウケーを1200mg/日を投与後に行ったカプトプリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験は共に陽性. PAと診断した. AVS検査で両側病変. エプレレノンを投与した.

#### 症例7 60歳台女性

(PA診断確定時)(腺腫様甲状腺腫+慢性甲状腺炎)

2014年7月初診. 甲状腺両葉にのう胞性病変が散在. 腺腫様甲状腺腫+慢性甲状腺炎と診断. 初診時の血圧は164/94. 座位15分後の採血でPAC 135, PRA  $=<0.1$  (PAC/PRA比  $\geq 1350$ ), K 4.3mEq/l. カプトプリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験は共に陽性. PAと診断した. AVS検査で両側病変.

#### 症例8 50歳代女性

(PA診断確定時)(甲状腺乳頭癌)

2009年9月初診(血圧 112/70, K 3.9mEq/l). 甲状腺左葉に上下4個の結節あり. 4個は共に穿刺細胞診で悪性(乳頭癌疑い). 右葉にはのう胞性病変が散在. 2009年10月甲状腺全摘+リンパ節郭清施行. 病理は乳頭癌(リンパ節転移あり). 2011年11月と2012年12月の2度I-131 30mCi投与による甲状腺アブレーションを施行. 2012年12月から2014年2月の血圧は135-147/81-92であった. 2014年5月血圧 159/100であり, PAのチェックを行った. 座位15分後のPACは148, PRAは $=<0.1$  (PAC/PRA比  $\geq 1480$ ), Kは3.6mEq/l. なお, 自宅の血圧は, 朝の1週間の平均は125/77, 夜の1週間の平均は129/77と正常. カプトプリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験は共に陽性. PAと診断した. AVS検査待ち.

#### 症例9 40歳代男性

(PA診断時)(甲状腺乳頭癌)

2014年1月初診(血圧 156/96, K 4.2mEq/l). 甲状腺右葉に内部石灰化を示す12mm大の不整な結節を認めた. 穿刺細胞診の結果は悪性. 左葉にも小病変を認め, 甲状腺全摘+リンパ節胸郭清術を2月に施行. 病理は乳頭癌(外側リンパ節に転移あり). 2014年6月 I-131 30mCiによる甲状腺のアブレーションを施行. 甲状腺床に取り込みあり. 2014年7月 BP 150/100であり, PACとPRAをチェックした(午後, 随時). その結果, PAC 98.7, PRA 0.3 (PAC/PRA比 329), K 4.0mEq/lであった. カプトプリル負荷試験は陰性であったが, フロセミド立位負荷試験と生理食塩水負荷試験は陽性. PAと診断した. AVS検査待ち.

## 考 案

約1年半の期間で, 甲状腺疾患9例(乳頭癌4例, 腺腫様甲状腺腫3例: 1例は慢性甲状腺炎合併, 慢性甲状腺炎1例, バセドウ病1例)にPAを認めた. PAC/PRA比が200以上の例で検討を進め, PAの診断を得た. その際,

PAC120以上がPAの診断に有用と言われているが<sup>2)4)</sup>、今回の検討では、症例2,5,6,9の4例でのPACは120未満であった。女性は8例、男性は1例。その内、初診時から診断に至った例は2例のみで、他の7例は甲状腺疾患の経過観察中にPAの存在を認めた。日本内分泌学会ではPAの症例を多く発見するために、高血圧症例全例で積極的にPAC, PRAの測定を勧めており<sup>4)</sup>、今回、そのガイドラインに従って9例にPAの診断を得た。一方、高血圧診療ガイドライン2014(日本高血圧学会編)<sup>2)</sup>はスクリーニングの基準を、

- ①低カリウム血症(利尿剤誘発性を含む)合併高血圧
- ②若年者の高血圧
- ③Ⅱ度(収縮期血圧160-179かつ/または拡張期血圧100-109)以上(中等度・重症)の高血圧
- ④治療抵抗性高血圧
- ⑤副腎偶発腫瘍を伴う高血圧
- ⑥40歳以下で脳血管障害合併例

としている<sup>2)</sup>。今回の症例は高血圧学会のスクリーニング基準の④, ⑤, ⑥を示す例は無く、①は9例中7例では経過中低K血症( $K < 3.5$  mEq/l)を示さず、②は若年者を40歳未満とすれば9例中7例はこの基準を満たさず、③を持続的に示した例は経過を観察できた7例(初診時から診断に至った2例は検討できず除外すると)では無かった。実際、症例1の血圧は正常、また自宅での血圧が正常の例も検討した例で複数認められた。PAでは、過剰なアルドステロンの直接作用により、心血管系へ障害を来とし、本態性高血圧症患者と比較して、脳卒中、心筋梗塞、不整脈の頻度が数倍高いと報告されている<sup>5)</sup>。また、腎障害の頻度も高いと言われている。それ故、高血圧患者では常にPAの存在を意識し診療に当たらねばならない。今回のPAの多くの例は高血圧学会のスクリーニング基準ではその存在を発見することは困難と考えられた。今回の症例はPAの臨床症状が軽微であるが、今後、このような例で経過と共に臨床症状が悪化するのか?このままで進行しないのか?興味

が持たれる。

PAの病型としてアルドステロン産生腺腫(aldoosterone-producing adenoma: APA), 両側副腎過形成による特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism: IHA), 稀に片側性の過形成や片側性の多発微小結節などが挙げられる<sup>6)</sup>。今回の検討ではAPAなど片側の病変を示した例は無く、現時点ではすべてIHAの存在が考えられた。臨床症状が軽微な例での検討なのでIHAのみであったのか?甲状腺疾患でのPAではIHAが多いのか?今後、症例を蓄積し検討したい。

PAでの甲状腺機能について、Armaniniらは、PAでは高血圧正常の対照に比較し、超音波による甲状腺の異常が優位に認められると報告した<sup>7)</sup>。彼らは、multinodular goiter(本邦での腺腫様甲状腺腫相当)の頻度がIHAで(特に女性で)高いことを認め、高血圧を伴うmultinodular goiterの患者ではPAの存在を考慮すべきと述べている。今回の症例3,6,7はこの範疇の症例であった。また、SantoriらはPAではその28.6%に甲状腺の異常を認め、その頻度が本態性高血圧の16.6%より優位に高いと報告し、両者の間に何らかの共通のメカニズムの存在がある可能性を指摘している<sup>8)</sup>。甲状腺疾患もPAも、その罹患頻度が高いことは良く知られている。そのため、今回の症例が単なる偶然の合併の可能性も考えられる。しかし、甲状腺疾患患者でPAの存在が一般高血圧患者での頻度より高い可能性も否定できない。更に、KrysiakとOkopienは慢性甲状腺炎の患者でAPAを切除後に甲状腺機能が変化した症例を提示しており<sup>9)</sup>、興味深い。

治療についても判断に迷った。自宅血圧が正常であった例でもアルドステロンの臓器障害を防ぐ意味から抗アルドステロン拮抗剤(エプレレノン)を治療に用いたが、これが良かったのか?K正常例でも抗アルドステロンを投与したが、アルドステロン拮抗薬は血清K正常例では予後の改善に有用であるか、明らかではないとも言われている<sup>2)</sup>。今後、軽症のPAの治療についての経験が蓄積され、一定の治療方針が出

ることを期待したい。

tol Int 32 : 2561-2563, 2012

### 終わりに

甲状腺疾患9例にPAの存在をみた。今後、甲状腺疾患におけるPAの頻度やその病態を検討し、両者の合併が偶然か、甲状腺疾患でPAの頻度が高いのか、等を明らかにしたい。

### 謝 辞

PAの診断や治療に関し多くのアドバイスを頂き、また局在診断をして頂いた松波総合病院の山北宜由先生に深く感謝致します。また、内科外来での各種負荷検査の施行に当たり、快く協力頂いた看護師さん、医師事務補助の各位に心より御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2014, 7-14, ライフサイエンス出版, 東京, 2014
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2014, 115-130, ライフサイエンス出版, 東京, 2014
- 3) 成瀬光栄, 立木美香, 中尾佳奈子ほか：わが国における原発性アルドステロン症の疫学調査と課題. 医学のあゆみ 7 : 595-598, 2013
- 4) 日本内分泌学会原発性アルドステロン症検討委員会：原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン2009. 日内分泌誌89(Suppl) : 1-19, 2010
- 5) 日本高血圧学会：高血圧専門医ガイドブック改定第3版, 219-228, 診断と治療社, 東京, 2014
- 6) 平田結喜緒：アルドステロン症の変遷と病態. 成瀬光栄, 平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル改定第2版, 32-34, 診断と治療社, 東京, 2011
- 7) Armanini D, Nacamulli D, Scaroni C, et al : High prevalence of thyroid ultrasonographic abnormalities in primary aldosteronism. *Endocrine* 22 : 155-160, 2003
- 8) Santori C, Di Veroli C, Di Lazzaro F, et al : High prevalence of thyroid dysfunction in primary hyperaldosteronism. *Recenti Prog Med* 96 : 352-356, 2005 (Abstract in English)
- 9) Krysiak R, Okopien B : Coexistence of primary aldosteronism and Hashimoto's thyroiditis. *Rheuma-*