

心室細動で発見された原発性アルドステロン症の1例

Primary Aldosteronism With Ventricular Fibrillation: A Case Report

古川 敦子
 小松 龍士
 伊藤 彰
 中村 友之
 柳下 大悟
 柚木 佳
 大橋 潤子
 白井 直哉
 阿部 幸雄
 中川英一郎
 成子 隆彦
 土師 一夫

Atsuko FURUKAWA, MD
 Ryushi KOMATSU, MD
 Akira ITOH, MD, FJCC
 Tomoyuki NAKAMURA, MD
 Daigo YAGISHITA, MD
 Kei YUNOKI, MD
 Junko OHASHI, MD
 Naoya SHIRAI, MD
 Yukio ABE, MD
 Eiichiro NAKAGAWA, MD
 Takahiko NARUKO, MD, FJCC
 Kazuo HAZE, MD, FJCC

Abstract

A 60-year-old female had sudden onset of syncope. The emergency service noticed that she suffered cardiopulmonary arrest (ventricular fibrillation: VF). After defibrillation in the ambulance, she was transported to our emergency department. Electrocardiography monitoring showed QT prolongation. Serum potassium level was extremely low at 1.8 mEq/l. Although potassium and lidocaine were administered, it was difficult to maintain appropriate electrolyte balance and prevent VF after admission, so temporary overdrive pacing was required. She was diagnosed as having primary aldosteronism after laboratory and imaging examinations. VF was otherwise uncontrollable so a cardioverter defibrillator was implanted on the 24th hospital day. Laparoscopic adrenalgandectomy was performed about 1 month later. After the surgery, serum potassium level remained at an appropriate level without medication. No severe neurological deficits were found at discharge from our hospital.

J Cardiol 2007 Jul; 50(1): 77-82

Key Words

- Aldosterone (primary aldosteronism)
- Potassium (hypokalemia)

- Ventricular fibrillation

はじめに

原発性アルドステロン症は、一般外来初診高血圧の6%、難治性高血圧全体の5-10%と、従来から認識されてきた頻度よりも高率に存在するといわれている¹⁾。決してまれな疾患ではなく、適切な診断と治療により治癒が期待できるため、臨床上重要な疾患である。

原発性アルドステロン症の症状として、高血圧による頭痛や視力障害、低K血症による四肢脱力・筋力低下、多飲多尿および耐糖能異常などがみられる²⁾こともあるが、無症状に経過することも多い。今回、致死的不整脈を契機に発見された原発性アルドステロン症の症例を経験したので報告する。

大阪市立総合医療センター 循環器内科: 〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22

Department of Cardiology, Osaka City General Hospital, Osaka

Address for correspondence: FURUKAWA A, MD, Department of Cardiology, Osaka City General Hospital, Miyakojima-hondori 2-13-22, Miyakojima-ku, Osaka 534-0021; E-mail: attin9862@hotmail.com

Manuscript received February 25, 2007; revised March 7, 2007; accepted March 22, 2007

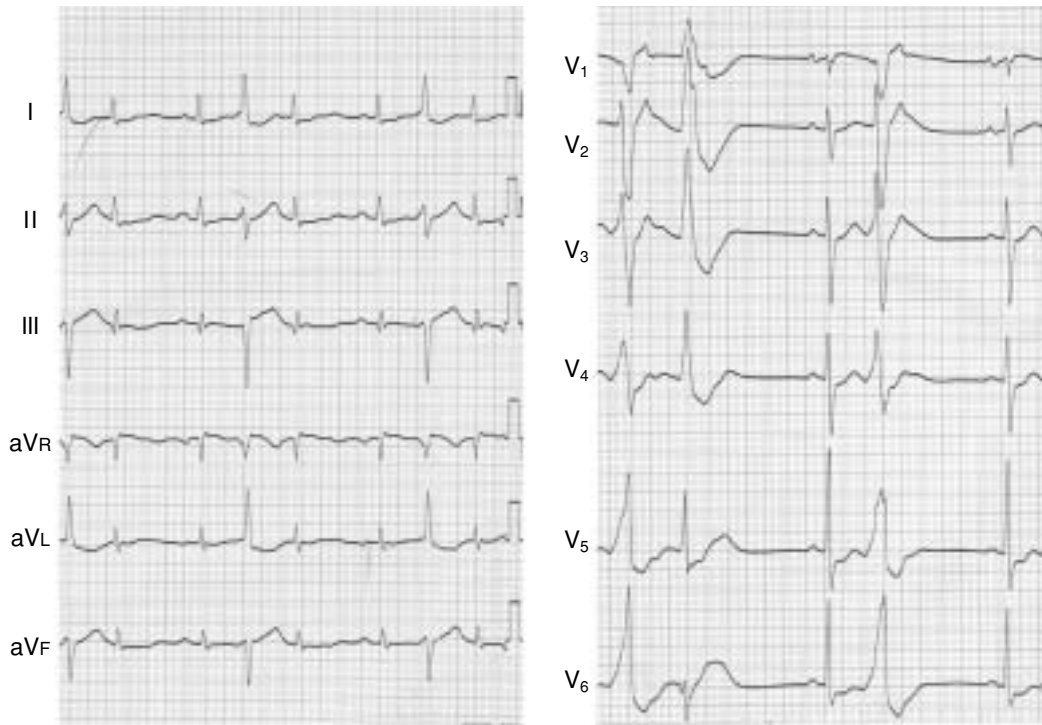


Fig. 1 Electrocardiogram at admission

症 例

症 例 60歳, 女性

主 訴: 意識消失.

既往歴: 44歳より高血圧, 2004年1月より僧帽弁閉鎖不全症(New York Heart Association 心機能分類Ⅱ度)で当院外来通院中.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2004年7月, 自宅で安静時, 突然, 意識を消失した. 救急隊到着時の意識レベルはJapan Coma Scale (JCS)Ⅲ-300で, 心電図モニター上で心室細動が認められた. 救急車内で4回の電氣的除細動を行い, 洞調律に回復した後, キシロカイン100mgの静脈内投与を行い, 当院に搬送された.

来院時現症: 身長155 cm, 体重54 kg, 体温37.3°C, 血圧82/56 mmHg, 脈拍75/min, 不整. 意識レベルJCSⅢ-300, 瞳孔径は左右同大で7mm, 対光反射はともに遅延, 頸静脈怒張なし. 心音は心尖部にLevineⅢ度の汎収縮期雑音を聴取, 肺音はラ音を聴取せず. 腹部, 四肢末梢に特記所見なし.

来院時心電図所見(Fig. 1): 洞調律68/min, 多源性

の心室期外収縮が多発.

心エコー図検査所見: 心室中隔12 mm, 左室後壁13 mm, 拡張末期左室径55 mm, 収縮末期左室径35 mm, 左室駆出率50%, 左房径44 mm. 僧帽弁 lateral側の腱索断裂とそれによる僧帽弁逸脱, 中等度から高度の僧帽弁逆流あり.

頭部コンピューター断層撮影所見: 特記所見なし.

入院時検査成績(Table 1): 血清Kが1.8 mEq/lと異常低値であった. 動脈血液ガス検査ではpH 7.521, HCO₃ 27.8 mmol/lと代謝性アルカローシスが認められた.

入院後経過: 人工呼吸管理下, K補給とリドカイン持続点滴をそれぞれ70 mEq/dayおよび1.5 mg/minより開始したが, 多源性の心室期外収縮を頻回に繰り返し, 第2病日午前4時, torsades de pointesから再び心室細動となった(Fig. 2). 電氣的除細動によって洞調律に復した後, Mg 36 mEq/dayの静脈内持続投与を開始した. しかし, その後も心室細動を繰り返したため, 同日一時的ペースメーカーの植え込みを行い, VVIで心拍数90/minのオーバードライブペーシングを開始した.

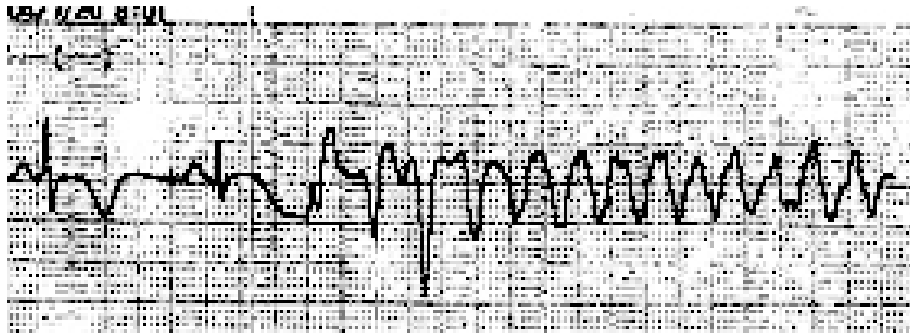
Table 1 Laboratory findings

AST	154 IU/l	Na	145 mEq/l
ALT	49 IU/l	K	1.8 mEq/l
LDH	441 IU/l	Cl	101 mEq/l
γ -GTP	98 IU/l	WBC	5,600/mm ³
CK	98 IU/l	RBC	399×10 ⁴ /mm ³
CK-MB	13 IU/l	Hb	11.2 g/dl
T-bil	1.0 mg/dl	Ht	34.3%
TP	6.5 mg/dl	Plt	207×10 ³ /mm ³
Alb	3.4 mg/dl		
BS	205 mg/dl	pH	7.521
CRP	0.07 mg/dl	CO ₂	34 mmHg
BUN	14.3 mg/dl	PO ₂	191 mmHg
Cr	0.84 mg/dl	HCO ₃	27.8 mmol/l
UA	7.1 mg/dl	BE	1.5 mmol/l

Table 2 Basal levels of various hormones

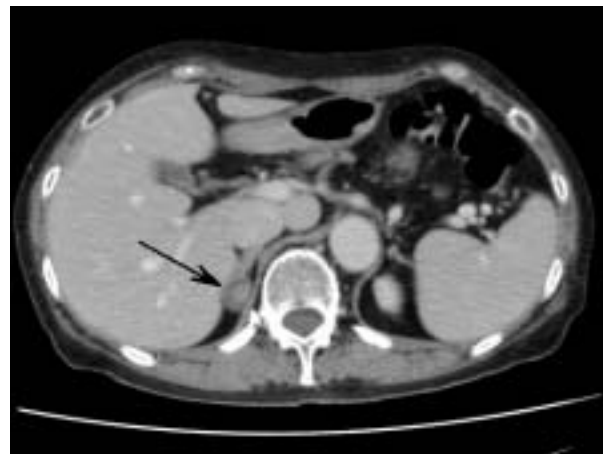
Renin	0.3 (0.2–2.7) ng/ml/hr
Aldosterone	25.9 (2–13) ng/dl
U-aldosterone	11.6 (0.6–9.0) μ g/day
U-17-KS	3.4 (2.4–11.3) mg/day
U-17-OHCS	6.0 (1.6–8.8) mg/day

(): range.

**Fig. 2 Electrocardiogram monitoring showing torsades de pointes**

入院時に低K血症がみられたため、内分泌学的検査を行った (Table 2) ところ、アルドステロンは 25.9 ng/dl と高値、レニン活性は 0.3 ng/ml と低値であった。尿中アルドステロンは 11.6 μ g/day と高値、尿中 17-KS および 17-OHCS は正常範囲内であった。腹部造影コンピューター断層撮影では、右副腎に 20×15 mm で内部が不均一に造影される腫瘤が存在した (Fig. 3)。¹²⁵I-アドステロールシンチグラフィーでは、右副腎に一致した集積像が認められた。以上より、右副腎腺腫による原発性アルドステロン症と診断した。

血清 K 値は 3.5 mEq/l 前後で安定していたため、第 16 病日にペーシングを一時的に停止させたが、その直後に torsades de pointes から心室細動となり、一時ペーシング再開を余儀なくされた。電解質補正後もペースメーカーの離脱が困難であり、原発性アルドステロン症および以前より指摘されている僧帽弁閉鎖不

**Fig. 3 Abdominal computed tomography scan showing a right adrenal tumor (arrow)**

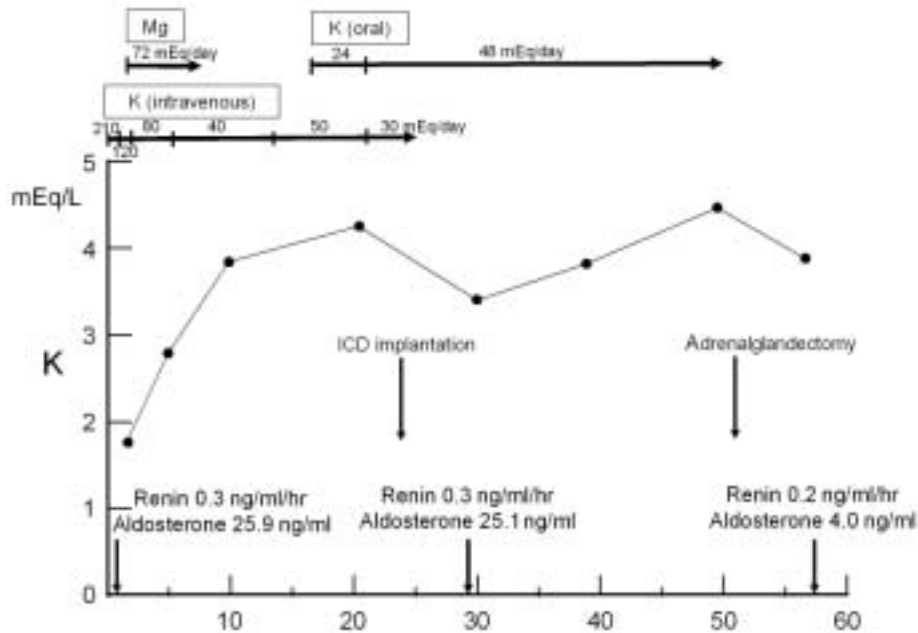


Fig. 4 Clinical course

ICD = implantable cardioverter defibrillator.

全症に対して今後手術が必要である点を考慮すると、植え込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator: ICD) の適応と考えられた。第24病日にICDの植え込みを施行した。ICD植え込み術後よりスピロノラクトンの経口投与を開始し、重症不整脈はみられなくなった。

第51病日に腹腔鏡下副腎摘除術を施行した。ICDの除細動を機能停止とし、80/minのペースング下に腹腔鏡下に手術を行った。右副腎上極に20×19mmの副腎腺腫が存在した。正常副腎と剥離困難であったため、右副腎を完全に摘除した。摘出標本を病理組織学的に検索したところ、正常副腎に挟まれる形で腫瘍が存在した。核異型や分裂像に乏しく、明るい細胞質を持つ副腎皮質球状層の増殖がみられ、術前の診断通り副腎腺腫であった。

入院時からの血清K値およびレニン、アルドステロン値の推移をFig. 4に示した。術後よりK投与およびスピロノラクトン内服を中止したにもかかわらず、血清K値は正常域で維持され、アルドステロン値も正常域に低下した。血清レニン活性は依然低値であった。その後、重症不整脈の出現もなく、第71病日に退院となった。退院後も経過順調で、約2ヵ月後に僧帽弁形成術を施行し、現在、外来で経過観察中である。

考 察

原発性アルドステロン症は臓器障害の観点から予後良好であると考えられてきたが³⁾、アルドステロンが心肥大や心筋線維化を促進させるという点が注目されている。Nishimuraら⁴⁾の報告では、40歳以上の原発性アルドステロン症36例中28例(77.8%)に左室肥大が認められ、また本態性高血圧例と比較して左室重量係数が高い、と述べている。Naruseら⁵⁾の報告でも、原発性アルドステロン症162例中68例(42.0%)に心肥大がみられており、とくに心肥大症例の50%で後壁厚・心室中隔厚・左室心筋重量の高い求心性肥大のパターンをとっていた。求心性左室肥大は求心性左室リモデリングや遠心性左室肥大と比較して死亡率が高いと報告されており⁶⁾、この点より原発性アルドステロン症による心肥大は予後不良であると考えられる。本症例では、心エコー図上で心肥大所見があり、細胞レベルでの心筋障害が不整脈を誘発した可能性も高い。アルドステロンと不整脈の関係については、以下のことが考えられている。第1にアルドステロンはカテコールアミンの効力を増強し、交感神経 α 、 β_1 受容体刺激として心筋の早期後脱分極の誘発および自動能の亢進に働く^{7,8)}と同時に副交感神経活動の抑制、圧受

容体反射の減弱をもたらし⁹⁾、突然死のリスクを増大させる^{10,11)}。第2にアルドステロンにより線維化を生じた心筋では、心筋細胞間の電氣的結合に乱れが生じ¹²⁾、リエントリー性不整脈の発生を容易にする¹³⁾。第3にアルドステロンは K^+ および Mg^{2+} の排泄を促進し、低 K 血症および低 Mg 血症を生じやすい。細胞外 K^+ 濃度が低下すると静止膜電位の過分極およびブルキンエ線維の自動能亢進、活動電位の延長が起こり、心筋の被刺激性の亢進・期外収縮の易発生性あるいはtorsades de pointesの発生へとつながる。低 K 血症が抗不整脈薬の有効性を減じ、催不整脈作用を増強する可能性を示唆する報告もある¹⁴⁾。第4にアルドステロンの Na 、水貯留作用による前負荷の増大、血圧上昇により心室壁に対する進展刺激が心筋の電気生理学的性質に影響し、不整脈の発生に関与する。

アルドステロンによる不整脈発生メカニズムは、単一ではなく、複数の病態が複雑に絡み合い、さらに心不全や虚血などの負荷因子が関与していると推察されており、安喰ら¹³⁾は器質的異常のない場合は、アルドステロンが直接に催不整脈作用を有する可能性は小さいと報告している。

本症例の場合、主病態としては原発性アルドステロン症による極度の低 K 血症および低 Mg 血症によって引き起こされたQT延長症候群からtorsades de pointes、心室細動といった致死的不整脈に至ったと考えられる。本症例では高血圧の程度はそれほど重度ではなくコントロールも良好であったが、心不全の治療も併せて経過中にフロセミドが処方されていた時期もあり、これが低 K 血症を助長した可能性が高い。ただ、数十年来の長期間の治療経過中、低 K 血症がこれほど急激に悪化し致死的心室不整脈に至った原因は不明である。

原発性アルドステロン症の治療薬であるスピロノ

ラクトンは、抗アルドステロン作用を有するだけでなく、アルドステロンによる血管内皮細胞の機能障害の改善や抗不整脈作用として働き、突然死のリスク低減にも有効といわれている¹³⁾。一方で薬物療法によって血圧のコントロールが良好であるにもかかわらず心肥大の改善が認められない症例もあり、薬物療法の臨床効果の限界も示唆される。原発性アルドステロン症の術後血中アルドステロン値と血清 K 値は約1週間で回復するのに対し、血圧の低下には数ヵ月から年単位の時間がかかるといわれている。つまり、アルドステロン過剰による電解質異常と比較して心血管系の構造変化は回復が遅く¹⁵⁾、逆にアルドステロンへの暴露は長期間の経過を経て徐々に心血管系への悪影響や脳血管障害・腎障害などの種々の臓器障害を引き起こしていくと考えられる。本症例のように無症状で経過し突発的に前致死的経過をとる危険性も予想される。

原発性アルドステロン症では著明な高血圧、低 K 血症などの予想される所見が揃っていることはまれで、実際に診断されているよりもはるかに多くの患者が存在すると予想される。外来初診高血圧61例を対象とした調査の結果、180/110mmHg以上の重症高血圧は31%、 K は3.3 mEq/l以下の低 K 血症は16%の例でみられたにすぎなかったという報告もある¹⁶⁾。外来の高血圧例に対して内分泌学的検査と腹部エコーを行い、二次性高血圧発見・治療ができたか否かの生涯治療費の比較コスト概算を行った結果、検査を行ったほうが医療経済的にも有用であるという報告がある¹⁷⁾。血圧異常、電解質異常および治療反応性などから少しでも疑わしい場合は、原発性アルドステロン症を鑑別として精査を行う必要がある。今後、大規模なデータ収集とその解析により、原発性アルドステロン症の早期発見の指標が明らかにされることを期待する。

要 約

症例は60歳、女性。2004年7月、突然意識不明となった。救急隊到着時には心肺停止状態で、心電図モニター上で心室細動であったため除細動を施行し、当院に救急搬送された。心電図上QT延長がみられ、また血中 K が1.8mEq/lと低下していた。入院後、 K の補正とキシロカインの持続点滴を開始した。しかし、第2病日に心室細動が頻回にみられたため、一時的ペースメーカーを留置し、心拍数90/minでオーバードライブペーシングを行った。これにより心室細動は出現しなく

なったが、ペースメーカー非作動下では再び心室細動となった。入院後の諸検査で原発性アルドステロン症と診断した。副腎腫瘍の摘出手術を行うためには、早期の植え込み型除細動器の留置が必要と考え、第24病日に植え込み型除細動器を植え込み、第51病日には腹腔鏡下に副腎摘出術を施行した。術後、薬物治療なしでKは適正に維持され、神経学的欠損もなく退院となった。原発性アルドステロン症に心室細動を合併し、救命しえた1例を経験したので報告する。

J Cardiol 2007 Jul; 50(1): 77-82

文 献

- 1) Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutheford JC: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; **21**: 315-318
- 2) Kita T, Eto T: Aldosterone-induced damages of various organs. *ホルモンと臨* 2004; **52**: 803-808
- 3) Laragh JH, Ulick S, Januszewicz V, Deming QB, Kelly WG, Lieberman S: Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J Clin Invest* 1960; **39**: 1091-1106
- 4) Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 261-266
- 5) Naruse M, Tanabe A, Nagata D, Seta K, Watanabe D, Tsuiki M, Takagi S, Tagami T, Shimatsu A: Target organ damage and long-term prognosis of primary aldosteronism. *最新医* 2004; **59**: 2279-2285
- 6) Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 345-352
- 7) Ben-David J, Zipes DP: Alpha-adrenoceptor stimulation and blockade modulates cesium-induced early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias in dogs. *Circulation* 1990; **82**: 225-233
- 8) Lubbe WF, Podzuweit T, Opie LH: Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1622-1633
- 9) MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD: Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; **35**: 30-34
- 10) Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Haaksma J, Dijk WA, Visser KR, Boomsma F, Dunselman PH: Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1183-1189
- 11) La Rovere MT, Tigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; **351**: 478-484
- 12) Luke RA, Saffitz JE: Remodeling of ventricular conduction pathways in healed canine infarct border zones. *J Clin Invest* 1991; **87**: 1594-1602
- 13) 安喰恒輔, 永井良三: アルドステロンと不整脈. *血圧* 2002; **9**: 603-607
- 14) Schwinger RH, Erdmann E: Heart failure and electrolyte disturbances. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992; **14**: 315-325
- 15) 成瀬光栄, 田辺晶代, 高木佐知子, 高野加寿恵: 原発性アルドステロン症の合併症と予後. *循環器* 2003; **53**: 130-134
- 16) 大村昌夫: 原発性アルドステロン症. *成人病と生活習慣病* 2004; **34**: 1243-1246
- 17) 齋藤 淳, 大村昌夫, 西川哲男: 全ての高血圧患者に二次性高血圧の鑑別精査をすべきか?: 肯定的立場から. *Medicina* 2004; **41**: 125-127