

# 原發性高醛固酮症：文獻回顧

胡雅惠<sup>1,5</sup> 張嘉暉<sup>1,5</sup> 吳一葦<sup>1</sup> 林彥宏<sup>2,5</sup> 王治元<sup>3</sup> 吳寬墩<sup>4,5</sup> 吳允升<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> 台北慈濟醫院 新陳代謝暨內分泌科

台灣大學附設醫院 <sup>2</sup> 心臟內科 <sup>3</sup> 新陳代謝暨內分泌科 <sup>4</sup> 腎臟科

<sup>5</sup> 台灣原發性高醛固酮症研究團隊 TAIPAI

## 摘要

原發性高醛固酮症 (primary aldosteronism ; PA) 來自於腎上腺皮質分泌過多的醛固酮，其臨床病徵的印象是高血壓與低血鉀。單側腺瘤 (aldosterone-producing adenoma ; APA) 及雙側增生 (bilateral adrenal hyperplasia ; BAH) 是最重要的兩種亞型，前者多數可以單側腎上腺切除治癒，而後者以藥物治療為主。一般高血壓族群中約一成的病患是因此內分泌相關疾病造成，同時也是內分泌高血壓中最常見的原因之一。近幾年高醛固酮症的進展已經進入基因及分子生物學的領域，*KCNJ5* 基因體突變造成鉀離子通道失調是目前已知腺瘤中比例最高的相關基因，在亞洲族群中約佔六至七成之多。診斷第一步是利用血清醛固酮濃度 (plasma aldosterone concentration ; PAC) 與腎素活性 (plasma renin activity ; PRA) 之比值 (aldosterone to renin ratio ; ARR) 做為篩選檢驗 (screening test)，接著以確認檢測 (confirmatory tests) 確診為原發性高醛固酮症，再以電腦斷層判斷病灶型態，但仍必須施行侵入性的腎上腺靜脈採血 (adrenal venous sampling ; AVS) 或非侵入性的核子醫學腎上腺掃描平面造影 (NP-59 SPECT/CT) 來定位做為手術部位的依據。美國內分泌學會新版的原發性高醛固酮症指導原則已於今年 (2016) 發表，其中將符合臨床典型的單側醛固酮分泌腺瘤病患可考慮依據電腦斷層影像直接施行單側腎上腺切除的年齡從 40 歲下降至 35 歲以下。除此之外，目前專家建議病患在低血鉀的狀態之下篩檢陽性，腎素仍偵測不到且血清醛固酮濃度大於 20 ng/dL 以上者，可不做確認檢測即已確診為原發性高醛固酮症。文獻業已證實長期處於過多的醛固酮會對身體器官造成傷害或影響其生理功能，包括心臟、血管、胰臟、腎臟、副甲狀腺及骨頭等等，此外原發性高醛固酮症的病患也常表現焦慮及心情低落。因此臨床醫師若能早期對原發性高醛固酮症進一步積極診治，必然是高血壓病患一大福音。

關鍵詞：原發性高醛固酮症 (Primary aldosteronism)  
內分泌高血壓 (Endocrine hypertension)  
腎上腺腫瘤 (Adrenal tumor)  
*KCNJ5* 基因 (*KCNJ5*)  
腎上腺靜脈採血 (Adrenal venous sampling, AVS)  
NP-59 SPECT/CT

## 前言

本篇文章的主要目的，是希望透過了解『原發性高醛固酮症 (primary aldosteronism; PA)』，在高血壓族群中高度警覺進而給懷疑的個案進行篩檢。原發性高醛固酮症是最常見的內分泌高血壓 (endocrine hypertension) 原因之一，盛行率亦相當高，許多研究指出高血壓族群中約有 5-13% 的病患是原發性高醛固酮症，而在頑固性高血壓 (resistant hypertension) 族群中更高達約 20%<sup>1-4</sup>。過去單側腺瘤 (aldosterone-producing adenoma; APA) 及雙側增生 (bilateral adrenal hyperplasia; BAH) 是認為最主要的兩種亞型，前者大多可因單側腎上腺切除而治癒，後者以醛固酮受體阻抗劑治療為主<sup>1-4</sup>。目前多以包含範圍較廣的雙側腎上腺特發性高醛固酮症 (idiopathic hyperaldosteronism; IHA) 取代過去的雙側增生<sup>1-3</sup>。國人對原發性高醛固酮症臨床病徵的印象是高血壓與低血鉀，但值得注意的是，整體而言病患出現低血鉀的比例大約 9-37%<sup>1</sup>，換句話說大部分的高醛固酮症的病患並沒有低血鉀。在醛固酮分泌腺瘤中，低血鉀的比例大約佔一半左右，但在雙側增生的病患比例較低大約只有 17%<sup>1</sup>。

## 診斷

### 一、篩選檢驗 (screening test)

圖一為診斷及治療原發性高醛固酮症流程圖。根據美國內分泌學會 2016 新版指引<sup>1</sup>，有下列情況建議進行原發性高醛固酮症的篩檢：

(一) 頑固型高血壓使用大於等於三種抗高血壓用藥仍然控制不理想 (>140/90mmHg)，或是需要使用大於等於四種的抗高血壓藥才能把血壓控制在理想範圍 (<140/90mmHg)。

(二) 高血壓合併低血鉀 (不論是否使用利尿劑)。

(三) 高血壓合併腎上腺腫瘤。

(四) 高血壓合併睡眠呼吸終止症 (Obstructive sleep apnea)。

(五) 高血壓合併家族成員有早發性的高血壓或是腦中風 (年齡小於 40 歲)。

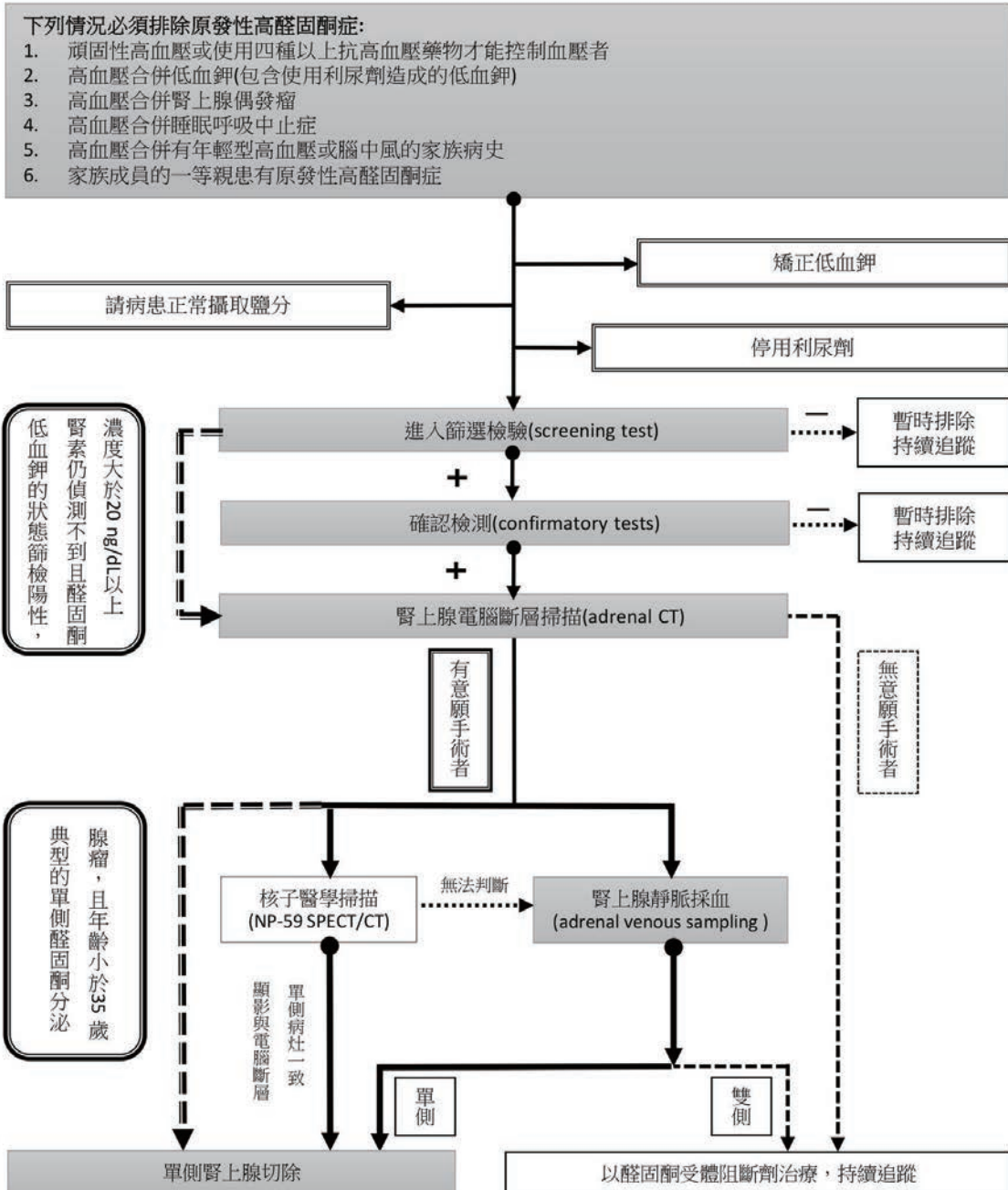
(六) 家族成員的一等親患有原發性高醛固酮症。

原發性高醛固酮症顧名思義有別於次發性高醛固酮症 (secondary hyperaldosteronism)，兩者均有血清醛固酮 (plasma aldosterone concentration; PAC) 增高的特徵，但前者腎素活性 (plasma renin activity; PRA) 降低，而後者 PRA 增高，故篩檢時 PAC 與 PRA 需要一起檢測。更可以用 PAC 與 PRA 比值 (aldosterone to renin ratio; ARR) 當作篩選檢驗。ARR 在眾多研究中其臨界值 (cutoff value) 並不一致 (20, 30, 35, 40 ng/dL per ng/ml/hr 均有人使用，最常使用為 30 ng/dL per ng/ml/hr)，篩檢陽性除了 ARR > 臨界值外，最好合併有 PAC > 15 ng/dL 及 PRA 下降<sup>1</sup>。另外要注意的是，台灣使用的 PAC 檢測報告單位有兩種 ng/dL 與 pg/mL，國際通用單位是 ng/dL。運算 ARR 時分母的部分有兩者即腎素活性 (PRA) 與腎素 (renin concentration)。因為腎素容易受到黃體期或含女性荷爾蒙的藥物影響而偏低，造成篩檢出現假陽性，而 PRA 比較不受其干擾，所以目前大多數的研究採用 PRA 作為篩檢<sup>1</sup>。

為了要提升原發性高醛固酮症篩檢正確率，必須儘可能在篩檢前做一些準備，首先需要矯正低血鉀及正常飲食不需要限制鹽份的攝取。停藥換藥的部分，根據美國內分泌學會建議，儘可能把會干擾篩檢的藥品置換成較不會干擾篩檢的藥品 (例如：verapamil slow-release, hydralazine, doxazosin, prazosin, terazosin)。有些藥品需要停止至少四個星期 (例如：spironolactone)；有些藥品需要停兩個星期 (例如：β-adrenergic blockers, clonidine, α-methyldopa, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), renin inhibitors, dihydropyridine calcium channel antagonists (DHP CCBs)<sup>1</sup>。對於輕微高血壓的病患，可以停藥換藥再做檢測，但是對於頑固型高血壓的病患我們很難照標準流程，試想先停藥換藥再進行篩檢，因為停藥換藥的過程費時，可能導致血壓控制不良而使病患暴露在高風險環境。頑

固型高血壓的患者正是應該積極進行篩檢的族群，因此許多時候臨床醫師不得不在尚有干擾藥物的情況下進行初步篩檢，判讀的時候就必須先了解哪些因素可能會干擾篩檢（表一），知道哪些因素容易導致假陽性和假陰性，才能協助我們做出更正確的判斷。例如：乙型阻斷劑 ( $\beta$ -adrenergic blockers) 容易造成假陽性，所以使用乙型阻斷劑的病患如果篩檢陽性，我們需要

用其他的血壓藥物取代乙型阻斷劑，兩週後再重複篩檢；使用 ACEI 或 ARB 的病患，如果篩檢呈現陽性且醛固酮仍高，我們認定它代表強烈陽性；使用醛固酮受體阻斷劑 (spironolactone) 的病患，如果篩檢呈現陽性且 PRA 仍然非常低，則視為強烈陽性；使用腎素抑制劑 (renin inhibitor) 會造成篩檢呈現兩極化：腎素抑制劑會使 PRA 降低，而導致篩檢假陽性；但是會



圖一：診斷及治療原發性高醛固酮症流程圖 1,2。



表一：影響醛固酮對腎素活性比值的重要因子 (Factors that may affect ARR)

影響因子 (Factors)	對血清醛固酮的影響 (Effect on plasma aldosterone concentration)	對血清腎素活性的影響 (Effect on plasma renin activity)	對比值的影響 (Effect on ARR)
低血鉀 (Hypokalemia)	↓ (下降)	→或↑	↓
懷孕 (Pregnancy)	↑ (上升)	↑↑ (強升)	↓
老人 (The aged)	↓	↓↓ (強降)	↑
限鹽 (Salt restriction)	↑	↑↑	↓
乙型阻斷劑 (β-adrenergic blockers)	↓	↓↓	↑
非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)	↓	↓↓	↑
鈣離子阻斷劑 (Dihydropyridine calcium channel antagonists)	→或↓ (不變或下降)	↑	↓
保鉀型利尿劑 (K-sparing diuretics)	↑	↑↑	↓
排鉀型利尿劑 (K-wasting diuretics)	→或↑ (不變或上升)	↑↑	↓
血管張力素轉化酶抑制劑 (ACEIs)	↓	↑↑	↓
血管張力素受體阻斷劑 (ARBs)	↓	↑↑	↓
腎素抑制劑 (Renin inhibitor)	↓	↓	↑

參考資料：Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2016): jc-20154061.

使腎素上升，導致假陰性。當初步篩檢不夠明確、無法判斷或是臨床上我們高度懷疑原發性高醛固酮症但篩檢卻得到陰性結果，這些情況建議要再挑選適當時機進行重複篩檢。

## 二、確認檢測 (Confirmatory tests)

篩檢陽性的病人，我們需要再進一步做確認檢測以排除假陽性，而世界各地所使用的確認檢驗方式略有不同 (表二)。以下舉出常用的確認檢測施行方式<sup>1-3</sup>：

(一) 口服鈉鹽負載檢測 (oral sodium loading test)：病患需額外增加每天 6 克鹽連續三天且補充足量的鉀離子，收集第三天早晨至第四天早晨 24 小時的小便檢測尿液中的醛固酮，如果 24 小時尿液中的醛固酮小於 10 mcg/24hr 為陰性，大於 12 mcg/24hr 則確認診斷。(二) 生理食鹽水輸注檢測 (saline infusion test; SIT)：給予生理食鹽水每小時 500 cc 連續四個小時共 2000 cc，並於輸注完生理食鹽水之後抽血檢測 PAC。PAC 如果小於 5 ng/dL 就是陰性，如果大於 10 ng/dL 則確認診斷。當然在每

一個篩檢醫院有不一樣的數值，在臺大醫院以大於 16 ng/d 為陽性診斷。

(三) Captopril/Losartan 抑制檢測 (Captopril/Losartan suppression test)：分別在服藥之前、服藥之後 1 小時或兩小時分別進行採血檢測，PAC 服藥後比服藥前下降小於 30% 且 PRA 仍然很低則確認診斷。或是 90 分鐘後 ARR 仍大於 35 則確認為原發性高醛固酮症。

在此我們要注意在執行口服鈉鹽負載檢測或者是生理食鹽水輸注檢測時，對於血壓控制不良以及心臟衰竭的病人我們要特別監測生命徵象。另外是做確認檢測前，我們需要先矯正低血鉀並把可能干擾檢測的藥物先做停藥或換藥以提高檢測的準確度。目前專家建議病患在低血鉀的狀態之下篩檢陽性，腎素仍偵測不到且血清醛固酮濃度大於 20 ng/dL 以上者，可不作確認檢測即已確認為原發性高醛固酮症<sup>1</sup>。

## 三、區分亞型 (Subtype study)

原發性高醛固酮症分為幾種亞型<sup>1</sup>：(一) 單側腺瘤 (30-40%)。(二) 雙側增生 (60-70%)。

表二：各種確認檢測 (Confirmatory tests) 的方式

區域 (Area)	方式 (Method)	參考文獻 (Reference)
美國內分泌學會 (Endocrine Society)	口服鈉鹽負載檢測 (Oral sodium loading test)	J Clin Endocrinol Metab 2016; jc20154061.
	生理食鹽水輸注檢測 (Saline infusion test)	
	Fludrocortisone 抑制檢測 (Fludrocortisone suppression test)	
	Captopril 挑戰檢測 (Captopril challenge test)	
日本內分泌學會 (JES)	Captopril 挑戰檢測 (Captopril challenge test)	Endocr J 2009; 58: 711-721.
	站立 furosemide 負載檢測 (Upright furosemide-loading test)	
	生理食鹽水負載檢測 (Saline loading test)	
台灣原發性醛固酮研究群 (TAIPAI study group)	生理食鹽水輸注檢測 (Saline infusion test)	Ann Med 2013; 45: 375-383
	Captopril 抑制檢測 (Captopril suppression test)	
	Losartan 抑制檢測 (Losartan suppression test)	

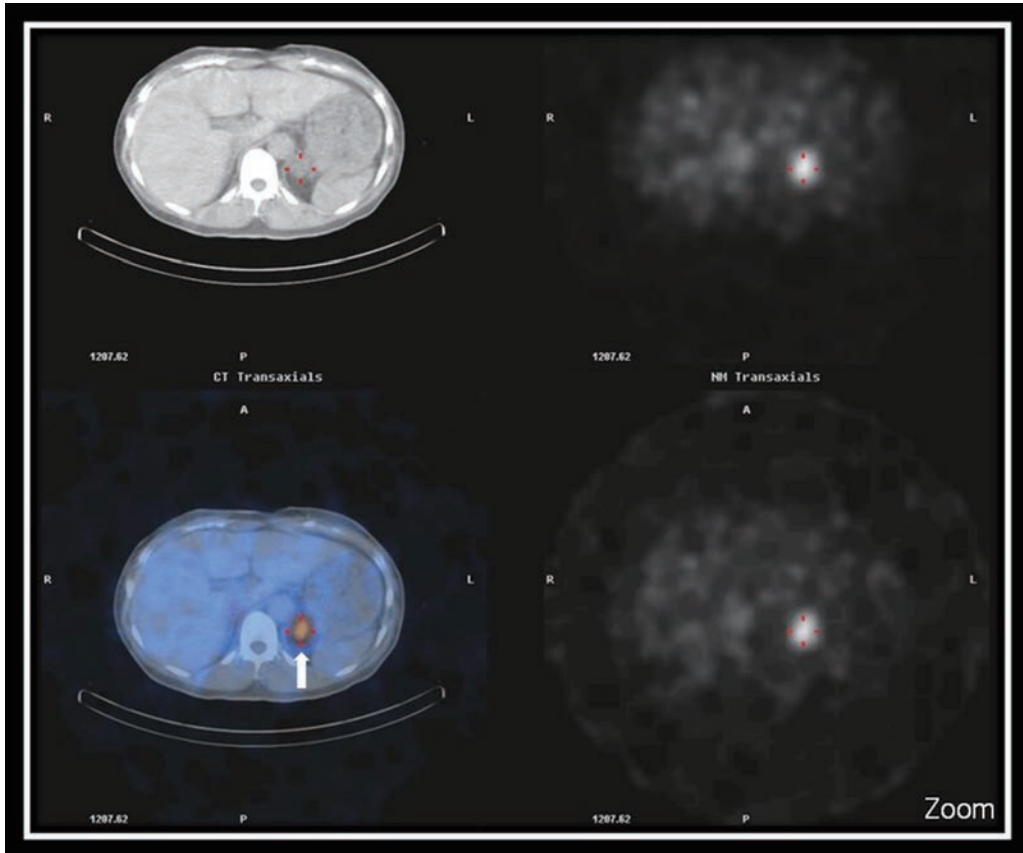
(三)單側增生。(四)單側惡性腫瘤。(五)家族遺傳性高醛固酮症 (familial hyperaldosteronism, type I、II、III)。區分亞型非常重要，因為治療方式不同。單側腫瘤或單側增生的病患適合進行開刀，雙側增生的病人須藥物治療。如果是很罕見的家族遺傳性高醛固酮症第一型可給予少量類固醇做為治療<sup>5</sup>。以下是協助我們判斷亞型的工具：

(一)腎上腺電腦斷層 (computed tomography)：所有確診原發性高醛固酮症的病患都必須進行腎上腺電腦斷層的檢查，超過 4 公分以上的腎上腺腫瘤有較高的風險會是惡性腫瘤<sup>6</sup>。不能只憑藉電腦斷層的發現即建議病患開刀，因為約有三成的病患其實腫瘤側是無功能的，導致術後無法改善<sup>7</sup>。

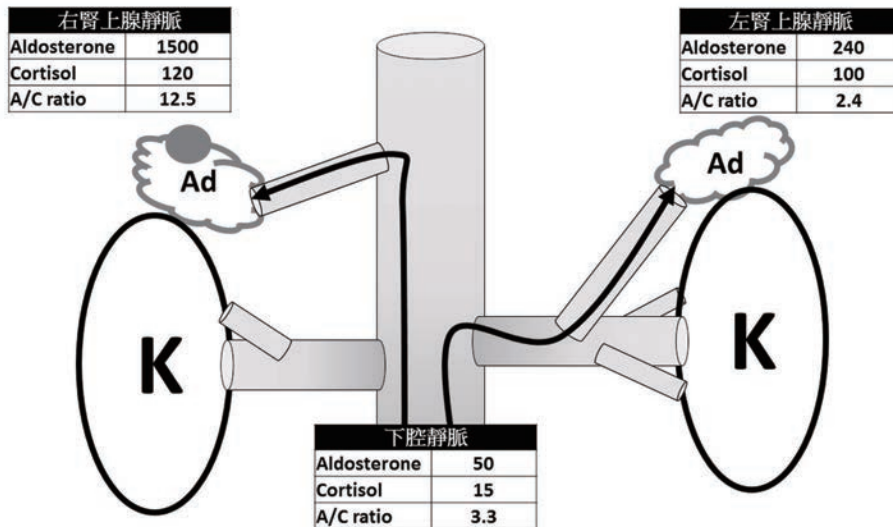
(二)核子醫學造影 (<sup>131</sup>I-6β-iodomethylnorcholesterol; NP59)(圖二)：NP-59 是一個膽固醇的衍生物含放射線原子碘 (I-131)，它能夠進入到腎上腺皮質讓皮質荷爾蒙分泌過多的區域有較強的顯影。在執行檢測的過程中我們需要使用類固醇 (dexamethasone) 去抑制腦下垂體分泌腎上腺皮質刺激素 (ACTH)，並且給予病人

口服的含碘藥水 (Lugol's Solution) 保護病人的甲狀腺不被原子碘所破壞，近年來 NP-59 結合了複合式單光子射出電腦斷層掃描 (SPECT/CT) 讓影像更為清晰，大幅提升了檢查的準確度。這是一項非侵入性的檢查，雖過去文獻認為診斷率不佳<sup>3,8</sup>，但因近年來此技術逐漸進步成熟<sup>9</sup>，在台灣仍常被使用<sup>10-12</sup>。如果 NP-59 的結果與電腦斷層的結果兩者不吻合，或是 NP-59 的顯影不夠明確時，都需要再進一步執行黃金標準的雙側腎上腺採血檢測 (adrenal venous sampling; AVS)，來確認是單側腺瘤或是雙側增生<sup>1-3</sup>。

(三)雙側腎上腺採血 (adrenal venous sampling)(圖三)：這是世界公認用以區分單側腫瘤或是雙側增生的黃金標準檢測，利用導管侵入性地深入兩側腎上腺靜脈採血，它需要由經驗非常豐富的醫師執行檢查以提高準確度，原因是右側腎上腺靜脈導管非常困難到達正確位置，倘若沒有深入正確的位置，會降低檢查的可信度。其次是檢查過程可能發生合併症 (例如：腎上腺出血、腎上腺靜脈破裂或是血栓等等)，因此需要有經驗的醫師才有能力去執行這項檢查<sup>9</sup>。目前在台灣只有少數幾家大型醫學



圖二：腎上腺核醫 NP-59 掃描範例圖。左上為冠狀切面 X 光電腦斷層影像圖 (CT)，右上為冠狀切面核醫單光子射出電腦斷層影像圖 (SPECT)，左下為融合冠狀切面核醫單光子射出電腦斷層與 X 光電腦斷層影像圖 (SPECT/CT)。白色箭頭指出融合影像清楚顯現左側腎上腺顯影，表示左側腎上腺荷爾蒙分泌過量。



圖三：腎上腺靜脈採血 (AVS) 示意圖。雙黑色曲線箭頭表示導管進入腎上腺靜脈採血。醛固酮 (Aldosterone) 單位 - ng/dL；皮質類固醇 (Cortisol) 單位 - μg/dL；縮寫 - A/C，(Aldosterone/Cortisol)；K, Kidney；Ad, Adrenal。

1. 右腎上腺靜脈 A/C ratio = 12.5，左腎上腺靜脈 A/C ratio = 2.4，因此右側：左側 = 12.5 : 2.4 = 5.2，明顯右邊醛固酮分泌過多。
2. 左腎上腺靜脈 A/C ratio = 2.4，周邊下腔靜脈 A/C ratio = 3.3，因此左側表現明顯的對側壓抑 (contralateral suppression)。
3. 結合以上兩點確認右側腺瘤有明顯的醛固酮分泌過多 (lateralization)。



中心有能力執行此項檢測，一般中小型的醫療院所大多困難去執行。檢測一開始要先確認導管有無進入到腎上腺靜脈，在沒有 ACTH 刺激時，腎上腺與周邊靜脈皮質類固醇 (cortisol) 比值 (adrenal/peripheral vein cortisol ratio) 要大於 2:1 (有 ACTH 刺激時要大於 5:1)，才算是導管置入成功<sup>1</sup>。在判斷醛固酮分泌有沒有傾向單側 (lateralization) 時，運用了 cortisol 去校正醛固酮分泌量 (cortisol-corrected aldosterone ratios; aldosterone/cortisol ratio; A/C ratio)，如圖三所示先運算兩側腎上腺靜脈血的 aldosterone/cortisol 數值，在沒有 ACTH 刺激時，兩者的比值要大於 2:1 (有 ACTH 刺激時要大於 4:1)，才傾向單側醛固酮分泌過多。另外醛固酮分泌腺瘤對側 aldosterone/cortisol 數值往往會比周邊靜脈低 (contralateral suppression)。目前業已研發出快速檢測 cortisol (real-time cortisol) 的儀器，透過即時可得的 cortisol 數值，能讓導管執行者清楚了解導管深入的位置是否正確，大大的提升腎上腺靜脈採血的準確度<sup>13,14</sup>。

大多數的文獻都建議在執行腎上腺核子醫學掃描或腎上腺靜脈採血時要先進行嚴格的停藥換藥以避免干擾<sup>1,9</sup>。對於年齡小於 35 歲的病患，高度懷疑患有單側醛固酮分泌腺瘤時 (典型 APA，例如：病患合併有自發性低血鉀、ARR 檢驗陽性、PAC > 30 ng/dL 及電腦斷層顯示單側低 Hounsfield units 之腫瘤)，可以不需要再經過亞型的分析直接接受開刀治療<sup>1</sup>。

## 遺傳形式

家族遺傳性的原發性高醛固酮症目前發現有三種<sup>1,5</sup>，第一型 (familial hyperaldosteronism type I) 是 glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA)，這是一種顯性基因遺傳，所佔的比例很低 (< 1%)。它是因為基因發生交錯 (*CYP11B1/CYP11B2* chimeric gene)，導致 ACTH 直接調控醛固酮分泌，所以治療上首選長效低劑量類固醇，直接抑制 ACTH 以達到控制醛固酮分泌的效果，在台灣醛固酮分泌腺瘤的盛行率為 0.9%；第二型 (Familial hyperaldosteronism type II) 尚未了解透徹；第三型 (familial

hyperaldosteronism type III) 為家族遺傳基因突變位在 *KCNJ5*，要留意年輕型 (20 歲前發病) 高血壓或是家族成員有早發性的出血性腦中風，有可能是家族遺傳性的原發性高醛固酮症。近年來針對醛固酮症分泌腺瘤進行很多基因相關研究，發現有許多的體細胞突變 (somatic mutations) 可能會導致腎上腺細胞增生並且大量分泌醛固酮，最後長成醛固酮分泌腫瘤，例如：*KCNJ5*、*ATPIA1*、*ATP2B3*、*CACNA1D* 及 *CTNNA1* 等基因<sup>15,16</sup>。

## *KCNJ5* 體突變相關之醛固酮分泌腺瘤的特色

自 2011 年，Choi 等人定序了兩個在 *KCNJ5* 基因的體細胞突變 (G151R, L168R)，提出了從分子學機轉來探討醛固酮分泌腺瘤發生原因的觀點<sup>17</sup>。在醛固酮分泌腺瘤中，*KCNJ5* 基因體突變已經被報導在亞洲人種甚至是世界人口中所佔的比例最高<sup>18-24</sup>，在台灣醛固酮分泌腺瘤的盛行率約為 53.0%<sup>19,23</sup>。在臨床特徵方面，*KCNJ5* 體突變的病人族群較年輕、女性較多、較高的血清醛固酮濃度、較嚴重的低血鉀以及術後較好的高血壓預後<sup>18,19,21-25</sup>，但在台灣盛行率分析並非女性較多<sup>19,23</sup>。在組織學方面，Azizan 等人分析了共 46 個醛固酮分泌腺瘤的病患，研究結果指出 *KCNJ5* 體突變的醛固酮分泌腺瘤比起沒有突變的腺瘤有較高的比例由束狀樣 (fasciculata-like) 細胞組成<sup>26</sup>。而在影像學上，Scholl 等人分析了 97 個原發性醛固酮過多症經單側腎上腺切除術後的病人，發現 *KCNJ5* 體突變的族群在無顯影劑電腦斷層影像上明顯呈現腫瘤直徑較其它基因體突變者大以及較低的 Hounsfield units (圖四)，並認為 Hounsfield units 值較低可能是因為束狀樣細胞富含脂肪成分所造成<sup>27</sup>。

## 原發性高醛固酮症的主要器官傷害 (表三)

長期處於醛固酮過多的情況之下，最被大家所了解的莫過於對心血管的傷害。過去的文獻已經證實了醛固酮會左心室肥大、心肌纖維

表三：醛固酮過多對主要器官的影響 (The effects of aldosteronism on major organs)

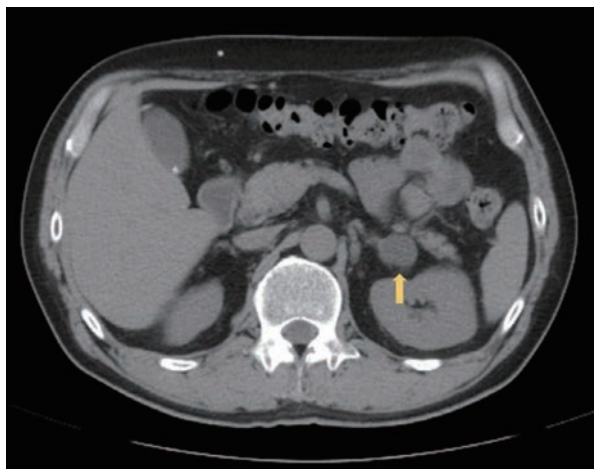
器官 (Organ)	影響 (Effect)	參考文獻 (Reference)
心臟 (Heart)	左心室肥大 (Left ventricular hypertrophy)	J Hypertens 2012, 30: 1606–1613.
	心肌纖維化 (Myocardial fibrosis)	Eur J Clin Invest 2011, 41: 743–750.
	舒張功能異常 (Diastolic dysfunction)	J Clin Endocrinol Metab 2015, 100: 4339–4347.
	心房顫動 (Atrial fibrillation)	J Am Coll Cardiol 2005, 45: 1243–1248.
血管 (Blood vessel)	內皮細胞功能失調 (Endothelial dysfunction)	J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 3175–3183.
	動脈硬化 (Arterial stiffness)	Sci Rep 2016, 6: 20862.
胰臟 (Pancreas)	Beta 細胞功能異常 (Beta cell dysfunction)	Steroids 2014; 91: 54–60.
	增加胰島素抗性 (Insulin resistance)	J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 3457–3463.
	產生新陳代謝症候群 (Metabolic syndrome)	J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 454–459.
腎臟 (Kidney)	增加鹽分再吸收 (Sodium reabsorption)	Am J Kidney Dis 2009, 54: 665–673.
	體液過量 (Volume overload)	Sci Rep 2015, 5: 15297.
	腎臟纖維化 (Renal fibrosis)	PLoS ONE 2016, 11: e0145946.
腦部 (Brain)	焦慮 (Anxiety)	World J Biol Psychiatry 2014; 15: 26–35
	憂鬱 (Depression)	
副甲狀腺 (Parathyroid)	副甲狀腺亢進 (Hyperparathyroidism)	J Hum Hypertens 2015, 29: 515–521.
	鈣磷代謝異常	Metabolism 2014, 63: 20–31.
骨頭 (Bone)	骨質減少 (Reduction of bone mineral density)	Osteoporosis Int 2013, 24: 2801–2807.

化以及舒張功能異常等等<sup>28,29</sup>。原發性高醛固酮症的病患甚至比原發性高血壓的病患會有更高的心血管疾病發生率，包括中風以及心房顫動<sup>30</sup>。原發性高醛固酮症再經過治療之後，除了高血壓與低血鉀可以改善之外，也證實左心室肥大會減少及心肌纖維化程度顯著降低<sup>31,32</sup>。在藥物治療方面，若單側腎上腺瘤的病患選擇以醛固酮受體阻斷劑 (spironolactone) 治療，左心室肥大恢復的情形雖然並不會比施行單側腺瘤切除術後差，但是高血壓的預後仍然以手術方式較好<sup>1,33</sup>。至於以藥物控制為主的雙側病灶，若對 spironolactone 耐受不良，臨床上我們可以使用副作用較少的醛固酮受體阻斷劑 (eplerenone) 代替<sup>34,35</sup>，但是兩者對於醛固酮過多症病患預後的比較目前實證仍是缺乏的<sup>36</sup>。此外，在最近的兩篇文章中也發現若醛固酮分泌腺瘤合併有 *KCN5* 體突變，相較於無突變者對心臟的傷害更大，但是術後心臟功能恢復的情形與無突變者並無差異<sup>37,38</sup>。

原發性高醛固酮症相關之血管硬化的探討也是相當熱門的主題。過多的醛固酮會促使動脈粥狀硬化的發生，導因為血管內皮細胞功能失調而促使血管平滑肌細胞合成膠原蛋白，動脈壁硬度因而增加<sup>39,40</sup>。文獻已證實原發性高醛固酮症患者術後可顯著降低 PWV<sup>41</sup>，而台灣原發性高醛固酮症研究團隊 [Taiwan Primary Aldosteronism Investigation (TAIPAI) Study Group] 更進一步發現 PWV 只在術後六個月內有所改善，六個月後到一年之間甚至有些微的上升，究其原因可能是術前對側受抑制的腎上腺在術後逐漸恢復<sup>39</sup>。另外在有 *KCNJ5* 體突變的腎上腺醛固酮分泌腺瘤病患，其術前 PWV 與血清中 c-reactive protein (CRP) 均較無突變者低<sup>19</sup>。

在原發性高醛固酮症的病患族群中，已知有較高的糖尿病盛行率<sup>42-44</sup>。造成糖尿病盛行率增加的可能機轉有二，一是過多的醛固酮會增加細胞對胰島素的抗性<sup>45,46</sup>，另一是醛固酮本





圖四：典型 *KCNJ5* 基因體突變之醛固酮分泌腺瘤無顯影劑電腦斷層範例圖。此類腺瘤易較其它基因體突變者來的大且低 Hounsfield units，黃色箭頭指出左側腎上腺腫瘤，最大直徑約 2.5cm，腫瘤區平均 Housefield units 約 2.71。

身也可能直接傷害到胰臟的  $\beta$  細胞導致胰島素分泌功能缺損<sup>47</sup>。文獻報告以手術方式或醛固酮受體阻斷劑治療，都可以使胰島素抗性回到正常<sup>46</sup>。在腎臟方面方面，過多的醛固酮對腎臟亦有傷害，醛固酮除了刺激腎小管對鹽分的再吸收導致體液過量及高血壓，其本身亦會促使腎組織的發炎，纖維化和基質增生<sup>48-50</sup>。另外在腦部方面，原發性高醛固酮症的病患也會有精神疾病方面的表現如焦慮及心情低落<sup>51</sup>。近年來有許多關於醛固酮的新發現，例如：醛固酮也會調控副甲狀腺素的分泌影響鈣磷離子的平衡<sup>52-54</sup>，進而造成骨骼系統代謝異常<sup>55</sup>。綜合以上所提，我們知道醛固酮過多會影響身體非常多的器官而不是只限於高血壓及低血鉀。

## 預後因子

臨床上對於醛固酮分泌腺瘤的病患最在意的還是高血壓的控制是否良好，尤其是手術的預後。我們可以從兩方面來了解原發性高醛固酮症的預後，第一是看術後 ARR 的比值是否有改善小於篩檢時所採用的臨界值，而且鉀離子恢復正常。第二是以高血壓的改善狀況區分為完全治癒、有改善但未治癒及沒有改善。在一篇大型的綜合分析中指出術後血清醛固酮與腎

素活性的比值回到正常者約可達 96~100%，而高血壓完全治癒的比例變異很大約 20~72%<sup>56</sup>。這也反應出其實高血壓的成因仍是多因子調控並非單一病因可以完全解釋。幾個重要的可能預後較佳因子包括年紀較輕、女性、身體質量指數 (BMI) 較小、罹患高血壓的時間較短及腺瘤有 *KCNJ5* 體突變者，其他探討因子還有術前血清醛固酮濃度、尿液醛固酮排泄率、血鉀濃度、術前對 spironolactone 的反應、其餘的基因突變型態、高血壓用藥種類、腺瘤大小及家族史等等<sup>19,22,56-68</sup>。總而言之，研究醛固酮分泌腺瘤相關之高血壓預後因子仍是相當熱門的主題。

## 結語

原發性高醛固酮症的病患在高血壓族群中約佔一成以上，以兩側腎上腺增生最多而單側腺瘤次之。以 ARR 來做初步的篩選，進一步做確認和亞型分析醛固酮定位則以公認的腎上腺靜脈採血最為精準。在台灣非侵入性的 NP-59 SPECT/CT 也是一個常用的第二選擇。*KCNJ5* 基因體突變是目前已知醛固酮分泌腺瘤最多比例的基因突變，其特色為患者年紀較輕、血清醛固酮較高、腫瘤較無其他基因突變者大、脂肪成分較多及術後高血壓預後較佳。醛固酮對人體的影響是多面向的，包括心臟功能變差、血管硬化、增加胰島素抗性導致新陳代謝症候群、刺激副甲狀腺分泌及影響骨頭代謝等等。臨床上，當我們遇到難治的高血壓病患，鑑別診斷是否為原發性高醛固酮症可改變病患高血壓預後。

## 參考文獻

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; jc20154061.
2. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *Ann Med* 2013; 45: 375-83.
3. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 2011; 58: 711-21.

4. 曾黃泱、陳逸洲、吳志仁、王柏川。原發性高醛固酮症的診斷與治療。內科學誌 2010; 21: 184-91。
5. Korah HE, Scholl UI. An Update on Familial Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res* 2015; 47: 941-6.
6. Mantero F TM, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
7. Young WF, Jr. Minireview: primary aldosteronism--changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208-13.
8. 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: 3266-81.
9. Spyridonidis TJ, DJ A. Is there a role for Nuclear Medicine in diagnosis and management of patients with primary aldosteronism? *Hell J Nucl Med* 2013; 16: 134-39.
10. Lu CC, Wu VC, Wu KD, et al. Prognostic value of semiquantification NP-59 SPECT/CT in primary aldosteronism patients after adrenalectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1375-84.
11. Yen RF, Wu VC, Liu KL, et al. 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. *J Nucl Med* 2009; 50: 1631-7.
12. Chen YC, Wei CK, Chen PF, et al. Seeking the invisible: I-131 NP-59 SPECT/CT for primary hyperaldosteronism. *Kidney Int* 2009; 75: 663.
13. Monticone S, Mulatero P. Rapid cortisol assay increases the success of adrenal vein sampling. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1265.
14. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 301-6.
15. Fernandes-Rosa FL, Williams TA, Riester A, et al. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2014; 64: 354-61.
16. Berthon A, Drelon C, Ragazzon B, et al. WNT/beta-catenin signalling is activated in aldosterone-producing adenomas and controls aldosterone production. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 889-905.
17. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; 331: 768-72.
18. Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2015; 65: 622-8.
19. Wu VC, Huang KH, Peng KY, et al. Prevalence and clinical correlates of somatic mutation in aldosterone producing adenoma-Taiwanese population. *Sci Rep* 2015; 5: 11396.
20. Williams TA, Monticone S, Mulatero P. KCNJ5 mutations are the most frequent genetic alteration in primary aldosteronism. *Hypertension* 2015; 65: 507-9.
21. Wang B, Li X, Zhang X, et al. Prevalence and characterization of somatic mutations in Chinese aldosterone-producing adenoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e708.
22. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, et al. A Meta-Analysis of Somatic KCNJ5 K(+) Channel Mutations In 1636 Patients With an Aldosterone-Producing Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1089-95.
23. Cheng CJ, Sung CC, Wu ST, et al. Novel KCNJ5 mutations in sporadic aldosterone-producing adenoma reduce Kir3.4 membrane abundance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E155-63.
24. Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, et al. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1311-9.
25. Ip JC, Pang TC, Pon CK, et al. Mutations in KCNJ5 determines presentation and likelihood of cure in primary hyperaldosteronism. *ANZ J Surg* 2015; 85: 279-83.
26. Azizan EA, Lam BY, Newhouse SJ, et al. Microarray, qPCR, and KCNJ5 sequencing of aldosterone-producing adenomas reveal differences in genotype and phenotype between zona glomerulosa- and zona fasciculata-like tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E819-29.
27. Scholl UI, Healy JM, Thiel A, et al. Novel somatic mutations in primary hyperaldosteronism are related to the clinical, radiological and pathological phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 779-89.
28. Prejbisz A, Warchol-Celinska E, Lenders JW, Januszewicz A. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res* 2015; 47: 973-80.
29. Chou CH, Chen YH, Hung CS, et al. Aldosterone Impairs Vascular Smooth Muscle Function: From Clinical to Bench Research. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4339-47.
30. 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: 1243-8.
31. Lin YH, Wu XM, Lee HH, et al. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2012; 30: 1606-13.
32. Lin YH, Lee HH, Liu KL, et al. Reversal of myocardial fibrosis in patients with unilateral hyperaldosteronism receiving adrenalectomy. *Surgery* 2011; 150: 526-33.
33. Marzano L, Colussi G, Sechi LA, Catena C. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies. *Am J Hypertens* 2015; 28: 312-18.
34. Matsuda Y, Kawate H, Matsuzaki C, et al. Eplerenone improves carotid intima-media thickness (IMT) in patients with primary aldosteronism. *Endocr J* 2016; 63: 249-55.
35. Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 75-81.
36. Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2016; 39: 133-7.
37. Kitamoto T, Suematsu S, Matsuzawa Y, et al. Comparison of cardiovascular complications in patients with and without

- KCNJ5 gene mutations harboring aldosterone-producing adenomas. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 191-200.
38. Rossi GP, Cesari M, Letizia C, et al. KCNJ5 gene somatic mutations affect cardiac remodelling but do not preclude cure of high blood pressure and regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism. *J Hypertens* 2014; 32: 1514-21; discussion 1522.
  39. Liao CW, Lin LY, Hung CS, et al. Time course and factors predicting arterial stiffness reversal in patients with aldosterone-producing adenoma after adrenalectomy: prospective study of 102 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 20862.
  40. Wu VC, Lo SC, Chen YL, et al. Endothelial progenitor cells in primary aldosteronism: a biomarker of severity for aldosterone vasculopathy and prognosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3175-83.
  41. Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1086-92.
  42. Chen W, Li F, He C, et al. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 283-91.
  43. Reincke M, Meisinger C, Holle R, et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res* 2010; 42: 435-9.
  44. Matrozkova J, Steichen O, Amar L, et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2009; 53: 605-10.
  45. Urbaner R, Pilon C, Calcagno A, et al. Analysis of insulin sensitivity in adipose tissue of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4037-42.
  46. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3457-63.
  47. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids* 2014; 91: 54-60.
  48. Martin-Fernandez B, Rubio-Navarro A, Cortegano I, et al. Aldosterone Induces Renal Fibrosis and Inflammatory M1-Macrophage Subtype via Mineralocorticoid Receptor in Rats. *PLoS One* 2016; 11: e0145946.
  49. Wu CH, Yang YW, Hung SC, et al. Effect of Treatment on Body Fluid in Patients with Unilateral Aldosterone Producing Adenoma: Adrenalectomy versus Spironolactone. *Sci Rep* 2015; 5: 15297.
  50. Group TS, Wu VC, Chueh SC, et al. Association of kidney function with residual hypertension after treatment of aldosterone-producing adenoma. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 665-73.
  51. Apostolopoulou K, Kunzel HE, Gerum S, et al. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 26-35.
  52. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens* 2015; 29: 515-21.
  53. Jiang Y, Zhang C, Ye L, et al. Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015.
  54. Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM, et al. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Hypertension* 2012; 60: 431-6.
  55. Ceccoli L, Ronconi V, Giovannini L, et al. Bone health and aldosterone excess. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2801-7.
  56. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wangberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg* 2015; 102: 307-17.
  57. Citton M, Viel G, Rossi GP, et al. Outcome of surgical treatment of primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 325-31.
  58. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Surgery* 2014; 156: 1394-402; discussion 1402-3.
  59. Aronova A, Gordon BL, Finnerty BM, et al. Aldosteronoma resolution score predicts long-term resolution of hypertension. *Surgery* 2014; 156: 1387-92; discussion 1392-3.
  60. Zhang X, Zhu Z, Xu T, Shen Z. Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series. *Urol Int* 2013; 90: 430-4.
  61. Wang W, Hu W, Zhang X, et al. Predictors of successful outcome after adrenalectomy for primary aldosteronism. *Int Surg* 2012; 97: 104-11.
  62. Steichen O, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metab Res* 2012; 44: 221-7.
  63. Carter Y, Roy M, Sippel RS, Chen H. Persistent hypertension after adrenalectomy for an aldosterone-producing adenoma: weight as a critical prognostic factor for aldosterone's lasting effect on the cardiac and vascular systems. *J Surg Res* 2012; 177: 241-7.
  64. Waldmann J, Maurer L, Holler J, et al. Outcome of surgery for primary hyperaldosteronism. *World J Surg* 2011; 35: 2422-7.
  65. Kim RM, Lee J, Soh EY. Predictors of resolution of hypertension after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1041-4.
  66. Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 9.
  67. Giacchetti G, Ronconi V, Rilli S, et al. Small tumor size as favorable prognostic factor after adrenalectomy in Conn's adenoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 639-46.
  68. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, et al. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens* 2008; 26: 1816-23.



# Primary Aldosteronism: Literature Review

Ya-Hui Hu<sup>1,5</sup>, Chia-Hui Chang<sup>1,5</sup>, Yi-Wei Wu<sup>1</sup>, Yen-hung Lin<sup>2,5</sup>,  
Chih-Yuan Wang<sup>3</sup>, Kwan-Dun Wu<sup>4,5</sup>, and Vin-Cent Wu<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Taipei Tzu Chi Hospital, The Buddhist Medical Foundation, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, <sup>4</sup>Division of Nephrology, National Taiwan University Hospital;*

<sup>5</sup>*Taiwan Primary Aldosteronism Investigation (TAIPAI) Study Group*

The common characteristics of primary aldosteronism (PA) are hypertension and spontaneous hypokalemia due to dysregulation of superabundant aldosterone from the adrenal cortex. PA is one of the most common causes of endocrine hypertension and affects about 10% of the general hypertensive population. Unilateral aldosterone-producing adenoma (APA) and bilateral adrenal hyperplasia (BAH) are two major subtypes. The former has a hypertension cure rate about 20 to 72% after surgical intervention while the latter should be treated as mineralocorticoid antagonist. The *KCNJ5* gene somatic mutation resulting in potassium channelopathy has known to play a major role of APA. *KCNJ5*-mutant carriers attributes for 60 to 70% of the APA patients in Asia. We could use plasma aldosterone to renin ratio (ARR) as an initial screening test and then do confirmatory tests. After confirmation of PA, adrenal computed tomography (CT) should be performed in all. Before surgery, lateralization with invasive adrenal venous sampling (AVS) or noninvasive adrenal scintigraphy (NP-59 SPECT/CT) was necessary to identify the origin of excess aldosterone. Evidence shows long-term exposure to excess aldosterone results in organ damage or dysfunction including cardiac, blood vessel, pancreas, kidney, parathyroid, bone, psychiatric disorder etc. In view of this, it could be better for the general hypertensive population if the clinician could have more awareness on diagnosis and management of PA. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 123-134)