Diagnosis of Location of Aldosterone-Producing Adenomas by the Determination of Plasma Aldosterone in Adrenal- or Renal-Vein Blood

Soitsu FUKUCHI, Takahiko TAKENOUCHI and Katsuo NAKAJIMA

Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

Seigi TSUCHIDA and Hiroki WATANABE

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

Even when the diagnosis of primary aldosteronism is obvious before operation, it is very difficult to make certain of the location of the adenoma. In this study a direct comparison of aldosterone levels in 13 patients with primary aldosteronism was made among blood samples obtained from bilateral adrenal or renal veins by percutaneous transfemoral vein catheterization during adrenal venography.

The concentration of aldosterone in the venous blood from the uninvolved adrenal glands averaged 56.6 ng per 100 ml of plasma, whereas the concentration in the blood from tumor-bearing adrenal gland was over 790 ng per 100 ml of plasma. The aldosterone levels in blood from the affected glands did not correlate with the size of the adenoma.

In 6 cases it was impossible to obtain blood samples from the adrenal veins, however, the renal-vein blood could be more easily withdrawn than adrenal-vein blood. The ratio of aldosterone levels in left to right renal-vein blood was 1.65 to 5.47 in 4 cases with a left adrenal adenoma. In 6 cases with right adrenal adenoma no marked difference in aldosterone levels was found between the left and right renal veins. On the other hand, the ratio of aldosterone in blood obtained from the inferior vena cava above the entry of the adrenal vein, to that in blood from the left renal vein, was 1.21 to 3.00 in 6 cases with a right adrenal adenoma, and was below 1.0 in 4 cases with a left adrenal adenoma.

Thus aldosterone-producing adenomas were correctly located before operation in all 13 patients with primary aldosteronism by comparison of aldosterone concentrations in blood obtained by percutaneous catheterization of the adrenal or renal veins. This procedure identified very small functional adenoma which could not be demonstrated radiographically, or seen or palpated at surgery. Therefore, it is concluded that differential aldosterone measurement after percutaneous bilateral adrenal- or renal-vein catheterization is a definitive test for the localization of an aldosterone-producing adenoma in ambiguous cases.

(See pp. 865~870)

腎静脈また副腎静脈血中アルドステロン含量測定 による原発性アルドステロン症の 副腎腺腫の局在の診断

東北大学医学部第二内科

福地 総逸, 竹内 孝彦

中嶋 凱夫

東北大学医学部泌尿器科

土田 正義, 渡辺 決

(昭和48年1月12日受付)

原発性アルドステロン症13例について、副腎または腎静脈血中アルドステロン含量を測定することにより副腎腺腫の局在の診断が可能であった。すなわち腺腫側の副腎静脈血中含量は対側よりも著明な高値を示した。副腎静脈血を採取出来ない場合には、腎静脈血中含量の測定も有用であった。すなわち下大静脈上部の血中含量と左腎静脈血中含量の比は右副腎腺腫例で1.21~3.00、左副腎腺腫例で1.0以下であった。

緒 言

原発性アルドステロン症は血漿レニン活性の抑制とアルドステロン分泌の亢進を確めることによつてほぼ正確な診断が可能である¹⁾。しかしながら副腎腺腫の局在の診断は、この様な化学的な変化を確認出来たとしても不可能で、現在種々の試みがなされている。現在主に行なわれている気後腹膜法や副腎静脈撮影によるレ線検査では、患者に対する侵襲が大きいのに拘らず、すべての症例で腫瘍の局在を診断出来るわけではない。原発性アルドステロン症の腺腫は、片側に1個だけ存在することが多いので、外科手術の方針を決める上からも、術前にその局在を決定することが重要である。最近開発された¹³¹I-19-iodocholesterolによる副腎スキャンは、患者に与える苦痛が殆んどないという点ですぐれた検査法であるが、われわれの検討した所では、径1.0cm以下の小腺腫は検出出来ないで、本疾患患者の約73%の副腎腫瘍の局在を診断しうるにすぎない²⁾。これに反し、副腎静脈血中のアルドステロン含量の測定は、副腎のアルドステロン分泌機能を正確に反映するので、かなり正しく副腎腫瘍の局在を診断しうる筈である。しかし、血中アルドステロン含量の測定は、今まで主としてdouble isotope dilution derivative methodによる煩雑な方法によつて行なわれていたために、大量の血液を要し、この測定によつて腫瘍の局在を診断することは実地上殆んど不可能に近かつた。

最近radioimmunoassayによるアルドステロン測定法が完成したことにより、少量の血液を用いてその中のアルドステロン含量を簡単に測定することが可能となつた。そこでわれわれはこの方法を利用して副腎静脈血を採血し、そのアルドステロン含量を測定することにより副腎腫瘍の局在の診断を試みた。また、副腎静脈内にカテーテルを挿入することは極めて困難なことがあるので、両側腎静脈血および下大静脈血を採取し、そのアルドステロン含量の測定がどの程度の診断的価値を有するかも検討した。すなわち副腎腫瘍が左右どちらにあるかに応じてFig. 1に示した各採血箇所における血中アルドステロン含量は高低種々の変化

Fig. 1. Diagrammatic outline of the logic of the lateralisation techniques.
 Left : Primary aldosteronism with left-sided adenoma ; both left-renal and vena caval aldosterone levels are elevated. Right : Primary aldosteronism with right-sided adenoma ; vena caval concentration of aldosterone is raised, but left-renal level is suppressed.

を示し、逆にこれらの測定値により患側を推定することができるものと考えたわけである。

実験方法

対象としたのは原発性アルドステロン症13例であつて、すべて高血圧とアルドステロン分泌増加とを伴い、血漿レニン活性は抑制されていた。うち12例は低K血を有し、1例は正常K血性であつた。原発性アルドステロン症と診断した症例はすべて副腎腺腫を有し、その摘出により病状を好転させることが出来た例である。

対照例としたのは、本態性高血圧症3例、慢性糸球体腎炎2例、腎血管性高血圧症2例計7例であつた。

全例に対し、1日250mEqのNaと75mEqのKを含む普通食が与えられた。静脈カテーテルの挿入は、気後腹膜法によるレ線撮影を行なつてのち、臥位で右股静脈より局所麻酔下に行なつた。すなわち気後腹膜法によつて副腎の位置を確認し、まず左腎静脈より左副腎静脈にカテーテルを挿入して採血した。次いでカテーテルを生理的食塩水で洗浄後、左腎静脈血を採取した。その後下大静脈より右副腎静脈にカテーテルを挿入し、試験的に0.5mlの造影剤 methylglucamine iothalamate (Conray) を注入することによつてその位置を確認し、採血した。再びカテーテルを生理的食塩水で洗浄後、ヘパリン0.5mlを注入し、下大静脈の右副腎静脈流入部よりは上で、肝静脈流入部よりは下の部分から採血した。最後に下大静脈の腎静脈流入部より下の部分からも採血した。

採血は、いずれも静脈カテーテルを生理的食塩水で洗浄後、カテーテルを通してヘパリン25mgを投与し、注射器を吸引することなく、自然に流出する血液を集めることによつて行なつた。左右の副腎静脈血を採取後に、2～5mlの造影剤をカテーテルにより注入して副腎静脈撮影を行なつた。

静脈血アルドステロン含量の測定は、すでに発表した radioimmunoassay によつて行なつた³⁾。本法の回収率は73±8.6%、測定感度は2.0pgであつた。血漿の代りに蒸留水3.0mlを用いて測定した場合には0±0.34ng/dlの測定値がえられた。正常値は4.2～13.6(8.6±2.8)ng/dlであつた。

実験結果

レ線検査および副腎スキャン (Table 1)

Table 1. Various methods for diagnosis of location of aldosterone-producing adenomas.

Case No.	Age Sex	Retroperitoneal pneumography	Adrenal venography	Adrenal scintiscan	Chemical diagnosis	Surgical diagnosis
1	54 F	—	—		R	R
2	39 F	R	R		R	R
3	58 F	—	—		L	L
4	35 M	L	L		L	L
5	20 F	R	R		R	R
6	38 M	L ?	—	R	R	R
7	38 F	R	—	R	R	R
8	12 F	R ?	L	—	L	L
9	57 F	—	—	R	R	R
10	41 M	R	R	R	R	R
11	34 M	—	—	—	L	L
12	36 F	R ?	—	R	R	R
13	38 M	—	—	—	L	L

R : right L : left — means undetectable

Table 2. Chemical localization of aldosterone-producing adenomas.

Case No.	Age Sex	Aldosterone (ng per 100ml)				Chemical diagnosis	Surgical findings of adenoma	
		adrenal-(or renal-) vein		in inf. v.c.				in peripheral vein
		Right	Left	High	Low			
1	54 F	45.2	8.4	20.6	8.9	10.6	Right	Right (6×7×9mm)
2	39 F	49.5	(9.6)	35.8		10.2	Right	Right (15×12×13mm)
3	58 F	11.3				13.2	Left	Left (13×12×8mm)
4	35 M	(34.3)	(106)	57.2	36.2		Left	Left (22×18×10mm)
5	20 F	(19.8)	(14.0)	37.8	18.0	15.8	Right	Right (17×19×13mm)
6	38 M	(10.2)	(10.1)	29.9	11.8		Right	Right (15×17×13mm)
7	38 F	149 (52.6)	45.8 (51.6)	136	49.3		Right	Right (25×20×15mm)
8	18 F	50.3 (48.7)	1000< (116)	103	56.4		Left	Left (10×11×9mm)
9	57 F	500< (89.3)	85.6 (83.4)	130	84.5		Right	Right (14×20mm)
10	41 M	895 (75.2)	76.4 (73.5)	88.9	74.1		Right	Right (10×8×7mm)
11	34 M	43.5 (40.4)	2700< (250.0)	62.5	37.0		Left	Left (8×7×8mm)
12	36 F	243 (96.4)	86.5 (90.8)	164	89.2		Right	Right (15×10×10mm)
13	38 M	(33.9)	389 (186)	94.5	29.7		Left	Left (15×13×13mm)

本実験を行なった原発性アルドステロン症13例中第1, 3, 9, 11, および13例の5例では気後腹膜法によつても副腎静脈撮影によつても腫瘍の局在を診断出来なかつた。また第6~13例について ^{131}I -19-iodochol-esterol による副腎のスキンを試みた結果によれば, うち第6, 7, 9, 10例および12の5例では腫瘍の局在を診断しえたが, 他の3例では本法によつても不可能であつた。また第1および11例では手術時, 副腎の視診と触診によつても腺腫の存在を確認出来ず, 副腎摘出の上, 断面を検討することによつて初めて腺腫を発見しえた。

副腎静脈血中アルドステロン含量 (Table 2)

両側副腎静脈血を採取出来た7例の原発性アルドステロン症の腺腫側の副腎静脈血中アルドステロン含量は平均 790ng/dl 以上と極めて高い値を示した。健側の副腎静脈血中アルドステロン含量は平均 56.6ng/dl であつて, その比は 2.8~20倍以上であつた。またこの腺腫側の副腎静脈血中アルドステロン含量と副腎腺腫の大きさとの間には関係がなかつた。

第3例では右副腎静脈血と末梢静脈血とが採取された。その結果, 両部分の血中アルドステロン含量はほぼ同じ値を示しており, 左副腎腺腫が疑われた。

腎静脈血中アルドステロン含量

原発性アルドステロン症6例では副腎静脈からの採血が両側とも不可能であつた。また第13例では右側副腎静脈からの採血が不可能であつた。この様に, 副腎静脈にカテーテルを挿入することが極めて困難な場合があるばかりでなく, カテーテルを副腎静脈に挿入出来としても, 注射器で吸引することによつて静脈の虚脱を来すため, 副腎静脈血を採取出来ない場合がある。これに反し腎静脈血は副腎静脈血よりもはるかに容易に採取することが可能である。

腎静脈血中アルドステロン含量は, 10例の原発性アルドステロン症で測定された。左右の腎静脈血中アルドステロン含量の比は, 左副腎腺腫の4例では 1.65~5.47であつた。右副腎腺腫の6例では, 左右腎静脈血中アルドステロン含量の著明な差は認められなかつた。また右副腎静脈の入口よりも上で採血した下大静脈血中アルドステロン含量と左腎静脈血中含量との比は, 右副腎腺腫例の6例では 1.21から 3.00であつた。左副腎腺腫の4例では 1.0以下の値を示した (Fig. 2)。6例では副腎静脈と腎静脈の両方から採血してそのアルドステロン含量を比較した。それによると右副腎腺腫例 (第7, 9, 10および12例) では, 右副腎静脈血中含量と右腎静脈血中含量との比は 2.0以上であつたが, 左副腎静脈血中含量と左腎静脈血中含量との間には差がなかつた。また左副腎腺腫例 (第8, 11および13例) では, 左副腎静脈血中含量が左腎静脈血中含量よりも明らかに高値を示した。

対照例7例の腎静脈血中アルドステロン含量は 7.6~59.8ng/dl であつて, 左右差は殆んどなかつた。すなわち右腎静脈血中含量の平均値は 27.2ng/dl, 左腎静脈血中含量の平均値は 28.2ng/dl であつた (Table 3)。

Fig. 2. The ratio of aldosterone in inferior vena caval to left-renal venous plasma.

考 按

原発性アルドステロン症の副腎腺腫は直径20mm以下の小さいものが多く, 種々の方法によつても術前に

Table 3. Plasma aldosterone levels of venous blood in hypertensive patients.

Case No	Age Sex	Clinical diagnosis	Aldosterone (ng per 100ml)			
			in renal-vein		in inf. v.c.	
			Right	Left	High	Low
1	48 M	Renovascular hypertension	20.9	17.9	19.2	19.3
2	26 F	Renovascular hypertension	45.5	59.8	48.3	43.8
3	43 M	Essential hypertension	8.1	7.6	6.2	9.2
4	36 M	Essential hypertension	14.4	16.4	11.5	10.8
5	56 M	Chronic glomerulonephr*	20.9	17.9	19.2	19.3
6	48 F	Chronic glomerulonephr*	46.4	47.2	39.4	41.4
7	46 F	Essential hypertension	34.0	30.4	32.4	29.2

*Chronic glomerulonephritis

腺腫の局在を正確に診断することは極めて困難である。たとえば気後腹膜法や副腎静脈撮影によるレ線検査でも、径10mm以下の小さい腺腫では診断不可能のことが多い。術前に腺腫の局在が診断出来ない場合には、上腹部横切開により開腹してのち、両側副腎を検討しなければならないので、視野が狭く、特に右副腎の検索を充分に行なうことが出来ない。さらに患者の苦痛も腰部斜切開に比べてはるかに大きい。それ故、出来るだけ、術前に腺腫の局在を確認し、一侧の副腎に対する侵襲だけですむ様にすることが望ましい。

本研究の結果では、腺腫の大きさに関係なく、腺腫側の副腎静脈血中アルドステロン含量はすべて高値を示しており、全例で腺腫の局在を術前に正確に診断することが出来た。すなわち、他の方法では診断不可能であった径6mmの副腎腺腫の局在も診断することが可能であった。このことはまた腺腫の大きさとそのアルドステロン分泌機能との間に関連がないことを示している。われわれの症例はすべて片側の副腎腺腫例であつて、両側副腎過形成によつた特発性アルドステロン症や、両側副腎に腺腫が存在した症例はなかつた。Horton ら⁴⁾によると、特発性アルドステロン症2例で、両側副腎静脈血中アルドステロン含量がいずれも高値を示していたという。また Scoggins ら⁵⁾は両側副腎に腺腫が存在した原発性アルドステロン症では、左副腎静脈血中アルドステロン含量と下大静脈上部のアルドステロン含量との間に著明な差がなかつたと言う。従つて副腎腺腫の局在の判定には、充分測定成績を検討することが必要である。

一般に、左側副腎静脈にカテーテルを挿入することは比較的容易であるが、右副腎静脈へカテーテルを挿入することは極めて困難である。Bucht ら⁶⁾および Scoggins ら⁵⁾は左副腎静脈血のみを採取し、右副腎静脈血は採取していない。すなわち、Bucht ら⁶⁾は左副腎腺腫の1例で、左副腎静脈血中アルドステロン含量が78ng/dlの高値であつたとのべている。Melby ら⁷⁾は原発性アルドステロン症7例の副腎静脈血アルドステロン含量を腺腫例と反対側とについて測定して、この測定が副腎腺腫の局在の診断に有用であつたとのべている。しかし彼らは blue tetrazolium 比色法という感度の低い方法を用いたので、腺腫側の副腎静脈血中アルドステロン含量を測定出来たにすぎなかつた。

この様に副腎静脈にカテーテルを挿入することは極めて困難で、時には数時間を要しても不可能のことがある。またカテーテルを通して採血したとしても、その血液がすべて副腎由来のものとは断言出来ない。副腎静脈血以外の血液の混入を避けるためには、陰圧を加えることなく、自然に流出する血液を採取する必要がある。しかし腎と副腎の静脈系の構造は極めて単純で、両側とも副腎の血液は通常それぞれ一本の静脈に

集まり, 右副腎静脈は下大静脈に, 左副腎静脈は左腎静脈に流入する (Fig. 1). さらに腎静脈は副腎静脈に比べて, カテーテル挿入はより容易でありアルドステロン測定に必要な量の血液の採取も短時間に完了することが可能である. 本実験でも両側腎静脈へのカテーテルの挿入は試みたすべての症例で可能であった. 腎静脈血のほかに, 下大静脈の腎静脈流入部の上部と下部における血液中のアルドステロン含量も, 副腎腺腫の局在の診断に有用であった. この場合, 下大静脈上部からの採血は右副腎静脈流入部よりも上で, 肝静脈流入部よりも下で行なわなければならない. 右副腎静脈流入部よりも下の部分の血液では, 左右腎静脈血と下大静脈下部の血液の混合したものであるから右副腎静脈血は混入していない. また肝静脈流入部より上部の血液では, 大量に流入する肝静脈血の影響を受けるため, アルドステロン含量は末梢血と殆んど差がなくなる. すなわち肝静脈血中アルドステロン含量は原発性アルドステロン症でも殆んど0であることが認められている⁵⁾.

以上から理解される如く, 原発性アルドステロン症で左側腎静脈血中アルドステロン含量が右側のそれより高い場合には左副腎腺腫の可能性が大で, 左右の腎静脈血中アルドステロン含量に差がない場合には右副腎腺腫の可能性が大である. また下大静脈上部のアルドステロン含量と左腎静脈血中アルドステロン含量の比も副腎腺腫の局在の診断に有用である. すなわちこの比が1.0以上の場合には右副腎腺腫を, 1.0以下の場合には左副腎腺腫を示唆している.

以上の如く, 副腎静脈, 腎静脈および下大静脈の血中アルドステロン含量を測定することによって, 原発性アルドステロン症の副腎腺腫の局在を術前に診断しうることが明らかとなった. 従つて, 患者に無用の苦痛を与える上腹部横切開を行なつて両側副腎を検索することはもはや不必要となつたと考えられる.

総括ならびに結論

- 1) 原発性アルドステロン症13例について, 副腎静脈血中アルドステロン含量を radioimmunoassay によつて測定した所, 腺腫側で反対側に比べ2.8倍以上高いことが認められた.
- 2) 次に原発性アルドステロン症10例について腎静脈血中のアルドステロン含量の測定を行なつた結果によれば, 左右腎静脈血中アルドステロン含量の比は, 左副腎腺腫例の4例では1.65~5.41, 右副腎腺腫の6例ではほぼ1.0の値を示した. また右副腎静脈流入部より上で採血した下大静脈血と左腎静脈血との血中アルドステロン含量の比は, 右副腎腺腫の6例では1.21から3.00, 左副腎腺腫の4例では1.0以下の値を示した.
- 3) 以上の成績より, 副腎静脈血中アルドステロン含量の測定は原発性アルドステロン症の副腎腺腫の局在の診断に極めて価値が高いことが確かめられた. さらに副腎静脈血を採取出来ない場合には, 左右腎静脈, および下大静脈の腎静脈流入部より上部と下部の計4ヶ所で採取した血液について, そのアルドステロン含量を測定することによつても腺腫の局在を診断しうることが認められた.

文 献

- 1) Conn, J.W. : J. Amer. Med. Ass., **190**, 222, (1964).
- 2) 福地総逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫, 中村護, 新田一夫, 中沢信彦 : 日本医事新報, No. 2531, p.29, (1972).
- 3) 福地総逸, 勝島一郎, 竹内孝彦 : ホルモン臨床, **19** : 945, 1971.
- 4) Horton, R., & Fink, E. : Ann. Int. Med., **76**, 885, (1972).
- 5) Scoggins, B.A., Oddie, C.J., Hare, W.S.C., & Coghlan, J.P. : Ann. Int. Med., **76**, 891, (1972).
- 6) Bucht, H., Bergstrom, J., Lindholmer, G., Wijnbladh, H., & Hokfelt, R. : Acta Med. Scandin., **176**, 233, (1964).
- 7) Melby, J.C., Spark, R.F., Dale, S.L., Egdaahl, R.H., & Kahn, P.C. : New Engl. J. Med., **277** : 1050, (1967).