アルドステロン産生腺腫の局在診断

熊本大学医学部第三内科

(主任 佐藤辰男教授)

岩岡大輔, 梅田照久, 直海晶二郎
大野美保, 三浦史博, 佐々木雅人
井上準之助, 浜崎信一郎, 佐藤辰男

Lateralisation of Aldosterone-Producing Adenoma in Primary Aldosteronism

**Taisuke IWAOKA, MD., Teruhisa UMEDA, MD.,
Shojiro NAOMI, MD., Miho OHONO, MD., Fumihiro MIURA, MD.,
Masato SASAKI, MD., Junnosuke INOUE, MD.,
Shinichiro HAMASAKI, MD. and Tatsuo SATO, MD.**

The Third Department of Internal Medicine,
Kumamoto University Medical School,
1-1-1 Honjyo, Kumamoto 860, Japan

Abstract

Four lateralising methods were carried out in 14 patients with primary aldosteronism (PA): ultrasonography, CT scan, adrenal scintiscan and determination of adrenal venous aldosterone levels. In all cases, unilateral aldosterone-producing adenomas were verified by surgery. Of four lateralising methods, determination of adrenal venous aldosterone, in spite of high diagnostic value, has two big problems: difficulty in selective catheterization of right adrenal vein and dilution of adrenal vein efflux from nonadrenal sources. To solve these problems, cortisol (C, $\mu\text{g}/\text{dl}$) levels along with aldosterone (A, ng/dl) were determined in samples from the left adrenal vein (LAV) and the inferior vena cava (IVC) in 8 patients with PA, and the (LAV A/C)/(IVC A/C) ratio was calculated. That ratio was also obtained in 7 patients with other types of hypertension for comparison.

Accuracy of lateralisation by ultrasonography, CT scan and adrenal scintiscan was 23%, 64% and 69% respectively, in the first studies. Those rates changed to 23%, 93% and 85% when the second studies were performed. Venous blood was obtained from both adrenal veins in 46% (6/13), while lateralisation of adenoma was also predicted in 46% (6/13) by the measurement of aldosterone concentrations alone. On the other hand, (LAV A/C)/(IVC A/C) ratios were 3.54 - 6.98 in the cases of left APA, 0.15 - 0.98 in those of right APA and 1.10 - 2.86 in cases of other types of hypertension. There was no overlap of ratios among the three groups, resulting in correct prediction of lateralisation in all cases

(8/8) of APA. In 2 of 8 cases, tumors were not detected with either CT scan or adrenal scintiscan until the second studies, probably because of the small size of the tumors. The lateralisation in these two cases, however, could have been predicted in the first studies with use of the (LAV A/C)/(IVC A/C) ratio.

Consequently, the (LAV A/C)/(IVC A/C) ratio enables predictive lateralisation of APA with more ease and accuracy, especially in early diagnosis.

緒 言

副腎のアルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma : APA) は, 全高血圧症に占める割合は必ずしも多くはないが, 腫瘍の摘除により治療するという点で重要な疾患である。しかし APA は, Cushing 症候群や褐色細胞腫などの腫瘍と比較して小さく, 局在診断は必ずしも容易ではない。

現在, 汎用されている局在診断法には, 形態を示す超音波断層法, CT スキャンと, 機能を示す副腎シンチスキャン, 副腎静脈血のホルモン分析があるが, なかでも副腎静脈血のホルモン分析は, 直接アルドステロン値の比較が可能で, 診断率の高い方法である。しかしこの方法は, 右副腎静脈へのカテーテル挿入がしばしば困難であり¹¹⁾, 挿入しえたとしても陰圧をかけて採血すると静脈が虚脱し, 採血不能なことがある⁸⁾。そこで我々は, 比較的に採取の容易な左副腎静脈血と, 下大静脈血のアルドステロンおよびコーチゾールの濃度を測定することにより腫瘍側の診断を試み, 併せて他の局在診断法の有用性と比較検討した。

対 象 と 方 法

対象は, 原発性アルドステロン症 (PA) 14例で, 既報のカプトプリルテスト¹⁰⁾および尿中17 OHCS, 17KS の測定により診断し, 全例, 手術により一側性副腎腺腫 (左側 6 例, 右側 8 例) が確認された。カプトプリルテストは, 1 日10g の塩分摂取下で早朝空腹時, 安静臥床のうえ, 50mgのカプトプリルを経口投与した。そして90分後の血漿レニン活性 (PRA, ng/ml/h) および血漿アルドステロン濃度 (PAC, ng/dl) を測定し, $PAC \geq 10$ で, しかも $PAC/PRA \geq 20$ のものを PA と診断した。次いで, 超音波断層法, CT スキャン, 副腎シンチスキャンおよび副腎静脈血ホルモン分析の4つの局在診断法検査を行なった。

超音波断層法は, アロカ SSD-256あるいは日立 EUB-40を用い, PA13例で施行した。背側より腎の長軸に沿って腎上極の腹側ないしは頭側に, 円形の腫瘍を描出しえた場合を陽性とした。

副腎部の CT スキャンには, デルタ2020 (Ohio-Nuclear INC.) を用い, 5 mm間隔で剣状突起より腎門部まで横断撮影を行なった。副腎に円形ないし楕円形の低濃度の陰影を認めた場合を陽性とした。

副腎シンチスキャンは, ¹³¹I-アドステロール0.5mCi を静注後7日目に撮影を行なった。前処置として静注前3日間, および静注後5日間は, 甲状腺ブロックのためヨードカリ1.5g/日と, ACTH 分泌の抑制のためデキサメサゾン 2 mg/日を投与した。なほ一部の症例では, ¹³¹I-アドステロールのかわりに⁷⁵Se-シンタドレンを用いた。放射性同位元素の副腎への集積に明らかな左右差が認められた場合を陽性とした。

副腎静脈血ホルモン分析は、13例の PA に対し Seldinger 法によりカテーテルを両側副腎静脈に挿入して採血した。それぞれのアルドステロン濃度(A, ng/dl)をRIA法により測定し、左右の副腎静脈血中A濃度(LAV AおよびRAV A)を比較した。さらに13例中8例では、LAVと下大静脈血(IVC:腎静脈分岐部より末梢)のA濃度とコーチゾール濃度(C, $\mu\text{g/dl}$)を測定し、(LAV A/C)比と(IVC A/C)比の比率、すなわち(LAV A/C)/(IVC A/C)比を求めた。また比較のため、低レニン性高血圧症3例(本態性2, 腎不全1), 正レニン性高血圧症2例(本態性2)および高レニン性高血圧症2例(本態性1, 腎血管性1)の計7例でも同じ検査を施行し同比を求めた。

結 果

4つの局在診断法の結果を表1に示す。

超音波断層法により腫瘍が検出されたのは、検査を行なった左副腎腺腫5例中3例で、右副腎腺腫は全く検出されず、診断率は23%(3/13)であった。なほ右副腎腺腫の2例は、再検したがやはり検出不能であった。

Table 1. Lateralisation studies in primary aldosteronism.

*Lateralisation using (LAV A/C)/(IVC A/C) ratio, ○: Definite lateralisation, △: Indefinite lateralisation, -: Not undertaken.

		E cho.		CT scan		Scinti.		Venous Sampling	
Case	Laterality	Trial		1st	2nd	1st	2nd	1st	*
		1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	*
Case 1	L	○		○		○		○	
2	L	○		○		○		—	
3	L	○		○		△		○	○
4	L	△		○		○		○	○
5	L	—		○		○		△	
6	L	△		△	○	△	△	○	○
7	R	△	△	△	○	△	○	△	○
8	R	△		△	○	△	○	△	○
9	R	△	△	△		○		△	
10	R	△		△	○	○		△	
11	R	△		○		○		○	
12	R	△		○		—		△	○
13	R	△		○		○		△	○
14	R	△		○		○		○	○
Accuracy		$\frac{3}{13}$	$\frac{3}{13}$	$\frac{9}{14}$	$\frac{13}{14}$	$\frac{9}{13}$	$\frac{11}{13}$	$\frac{6}{13}$	$\frac{8}{8}$
(%)		23	23	64	93	69	85	46	100

CT スキャンは全例で施行されたが, 第 1 回目の検査での診断率は 64% (9/14) であった。腫瘍を検出しえなかった 5 例中 4 例では第 2 回目が施行され, 4 例とも腫瘍が検出されて最終診断率は 93% (13/14) となった。症例 7 と 8 は, 第 1 回目検査より 1 年半および 2 年半後の再検査によって腫瘍が描出され, 症例 10 では, 3 ヶ月後に異なる機種で同じ断層幅で再検して描出された。また症例 6 では, 第 1 回目に低濃度の腫瘍陰影が認められたが, 腫瘍影が小さく確診には到らず, 2 年後の再検により明らかに描出された。

副腎シンチスキャンは, 第 1 回目で腫瘍側が明らかとなったのは 69% (9/13) であった。左右差の明らかなでなかった 4 例中 3 例で, 1 年半から 2 年半後に再検し, 2 例 (症例 7, 8) で腫瘍側が決定されたが, 1 例 (症例 6) は再検時にも両側副腎部に取り込みを認め, 特に右側は肝の取り込みと重なり左右差は判定不能であった。

副腎静脈血ホルモン分析の結果を表 2 に示す。副腎静脈血採取を施行した 13 例中, 両側副腎静脈より採血しえたのは 6 例 (46%) で, これらのうち, A 濃度の明らかな左右差により腺腫側が診断し

Table 2. Results of venous sampling.

L, R: Laterality of adrenal adenoma, (L) Left, (R)

Right

LREH: Low renin essential hypertension

NREH: Normal renin essential hypertension

HREH: High renin essential hypertension

CRF: Chronic renal failure

RVH: Renovascular hypertension

	*	Adrenal Vein			I V C			LAV A/C
		A (ng/dl)	C (μg/dl)	A/C (× 10 ⁻³)	A (ng/dl)	C (μg/dl)	A/C (× 10 ⁻³)	
Case 3	L	L 2390	246	9.72	36.0	13.4	2.69	3.61
		R 35.2	16.6	2.12				
4	L	L 471	50.0	9.42	27.5	20.3	1.35	6.98
		R 39.6	19.3	2.05				
6	L	L 571	75.0	7.61	30.9	14.4	2.15	3.54
		R						
7	R	L 226	490	0.46	83.8	28.1	2.98	0.15
		R						
8	R	L 45.9	42.0	1.09	17.3	5.2	3.33	0.33
		R						
12	R	L 177.5	352	0.50	40.3	21.3	1.89	0.26
		R 87.0	22.8	3.82				
13	R	L 20.7	13.1	1.58	12.8	7.9	1.62	0.98
		R						
14	R	L 53.7	27.7	1.94	53.4	6.3	8.48	0.23
		R 1425	68.1	20.9				
15	LREH	L 36.2	44.1	0.82	11.8	19.5	0.61	1.34
		R						
16	LREH	L 48.1	19.6	2.45	13.6	15.9	0.86	2.85
		R						
17	CRF LR	L 38.8	20.9	1.86	6.8	10.4	0.65	2.86
		R						
18	NREH	L 200	157	1.27	8.3	7.2	1.15	1.10
		R 69.5	21.6	3.21				
19	NREH	L 91.7	23.6	3.89	15.0	9.4	1.60	2.40
		R						
20	HREH	L 263	200	1.32	13.3	19.2	0.69	1.91
		R						
21	RVH	L 74.8	48.6	1.54	12.1	18.7	0.65	2.37
		R						

これに対し、(LAV A/C) / (IVC A/C) 比を求めた場合、左副腎腺腫では3.54-6.98、右副腎腺腫では0.15-0.98であった。そこで3.0以上を左副腎腺腫、1.0以下を右副腎腺腫とすると全例(8/8)で腫瘍側が診断可能であり、PA以外の高血圧症ではこの中間の値をとり重複は全く認められなかった(図1)。右副腎腺腫でLAVのA濃度が高値であった症例12でも、前述の比は0.26と右副腎腺腫に一致する値であった。また第2回目のCTスキャンおよび副腎シンチスキャン検査で腫瘍側が明らかになった症例7ならびに8でも、(LAV A/C) / (IVC A/C) 比を用いれば第1回目の検査時に既に診断可能であった。

第64卷 第12号

考 案

副腎静脈血中 A 濃度の比較が APA の局在診断に有用であることは、多くの研究者により報告されている⁵⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。しかし副腎静脈血採取には、副腎静脈へのカテーテル挿入が必ずしも容易ではないことと他の静脈血の混入という 2 つの大きな問題がある⁸⁾¹¹⁾。特に右副腎静脈は、大静脈へ直接注いでおり開口部を捜すのは容易でない。またカテーテルを挿入しえても、陰圧をかけて採血を試みると副腎静脈が虚脱して採血しえない場合がある。さらにカテーテルを浅く入れて採血すれば、大静脈血の混入により希釈される。これに対して左副腎静脈は、左腎静脈に注ぎ、右副腎静脈に比べて管径が大きく、コブラ型のカテーテルにより比較的容易に採血しうる。しかし、左下横隔静脈が左副腎静脈に合流しており、採血部位が合流部前か後かによって希釈の度合も異なってくる。

これらの問題のうち、右副腎静脈血の採取の困難性を解決するために、Scoggins ら¹¹⁾は左副腎静脈血と下大静脈血の A 濃度を測定し、その比をとり腫瘍側を診断している。この方法は、実際的で有効な方法であり、91% (10/11) の診断率となっている。副腎静脈血以外の静脈血の混入に対しては、アルドステロンとともにコーチゾールを測定して両側副腎静脈血の A/C の比較により、腺腫側を診断する方法が良いとされている²⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾。これまでの報告²⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾では、右副腎静脈血採取の失敗率は10%以下となっているが、これは非常に優れた術者の場合で、実際にはより高率であると考えられる。我々はこの 2 つの方法を参考にして、左副腎静脈血の A/C 比と下大静脈血の A/C 比の比率、すなわち (LAV A/C) / (IVC A/C) 比を求めることを考案し、全例 (8 / 8) で腫瘍側を診断し得た。特に症例 6, 7, 8, 10 の如く、腫瘍の大きさあるいは技術上の問題で他の診断法では検出しえなかった例でも、容易に腫瘍側の診断が可能であった点は興味深い。またこの方法を用いると、Scoggins らが診断しえなかった 1 例 (症例 7) も、彼らのデータの計算から診断可能であった。

Kem ら⁷⁾および Vetter ら¹⁴⁾は、PA でも A や C が episodic に分泌されることを報告しており、これが静脈血中の A/C 比にも影響する可能性が考えられる。Dunnick ら²⁾は、APA 12 例を対象に ACTH 連続投与下と非投与下での両側副腎静脈血 A/C 比を検討している。それによれば、ACTH 投与が有用であったのは 1 例のみである。この 1 例も (LAV A/C) / (IVC A/C) 比を用いれば、ACTH の投与を行なわくとも局在診断は可能であり、APA の局在診断における ACTH 投与下副腎静脈採血の必要性は少ないと考えられる。

我々の症例はすべて一側性腺腫であり、両側副腎過形成がこの方法により診断可能か否かは興味深いところである。他の報告例において (LAV A/C) / (IVC A/C) 比を求めてみると、Dunnick ら²⁾の報告した両側副腎過形成 2 例のそれは、副腎腺腫 12 例中 1 例の値と重なっている。Weinberger ら¹⁵⁾も PA 51 例中 11 例の副腎過形成を報告しているが、うち 3 例は副腎静脈血中のホルモン測定がなされておらず、残りの 8 例中 5 例も左右の副腎静脈血中 A 濃度の差が両側副腎過形成にしては大きすぎる。実際には、PA と診断された例で局在診断のつけられなかった例を副腎過形成とすることが多く、なかには初期の APA が混在していると思われる。我々の APA 14 例中 3 例も最初局在診断がつかず副腎過形成と診断したが、1 年半ないし 2 年半後の再検査で腺腫が明らかとなっている。従って副腎過形成については、さらに明確な診断基準が必要であり、副腎過形成の診断における (LAV A/C) / (IVC A/C) 比の有用性は現在のところ不明である。

他の局在診断法についてみると、形態検査のうち超音波断層法は、APA の様に腫瘍径が小さい場合にはあまり有用でないと報告¹²⁾されており、我々の成績も 23% と低かった。

CT スキャンは、侵襲が少なく再検も容易で、診断率の良好な方法である⁴⁾。厚生省特定疾患研究班の報告⁶⁾では、69.6%の診断率である。我々の結果でも、第1回目の検査では64%であるが、第2回目まで加えると93%であった。CT スキャンは、5 mmの横断幅で撮影すればほぼ全例において正常副腎の描出が可能であり⁸⁾、長径1 cm以上の腫瘍は検出可能である。第1回目の検査で検出されなかったのは、次の2つの場合が考えられた。第1は腺腫が小さく、数年後に大きくなってから描出される場合である。症例7と8では、CT スキャン、シンチスキャンともに第1回目の検査では検出せず、1年半から2年半後の第2回目の検査で検出された。これら2例の摘出腫瘍の大きさは、それぞれ1.5×1.2×1.0 cm、1.2×1.2×1.2 cmと比較的小さかったことから、これに相当するものと考えられる。第2は症例10の様な場合で、シンチスキャンでは第1回目に左右差がみられたが、CT スキャンでは3ヶ月後の第2回目の検査ではじめて描出された。この場合は、呼吸性移動などによりたまたま描出されなかったものと思われる。その他のCT スキャンの欠点としては、非機能性腺腫でも陽性にでることであり、腹部CT スキャン施行例の0.6%で副腎部に結節性陰影の出現が認められている¹⁾。

一方、機能検査であるシンチスキャンは日時を要すること、ならびに前後の処置を必要とするものの侵襲は少なく、80-100%の診断率を有する³⁾。しかし、デキサメサゾン投与下で施行しても、非腺腫側に種々の程度に集積が認められ、腺腫側を断定しかねる場合がある。特に右副腎は肝の取り込みと重なり、左右差の判定が容易ではない。症例6では、CT スキャン、副腎静脈血ホルモン分析で腫瘍側が明らかであったが、シンチスキャンでは両側副腎に取り込みが認められ、左右差が明らかでなかった。

以上の様に、CT スキャン、副腎シンチスキャンならびに副腎静脈血ホルモン分析は、いずれも診断率の高い方法であるが、単独で診断するよりこれらを組み合わせて診断する方がより確実である。すなわち、形態を示すCT スキャンと、機能を表わす副腎シンチスキャンあるいは副腎静脈血ホルモン分析の診断が一致すれば、APAの局在診断は確実である。副腎静脈血のホルモン分析は、侵襲の面からは他の2つより大きい、(LAV A/C) / (IVC A/C) 比を用いれば、より確実な診断法であり、特に早期診断の面からは最も優れた方法と考えられる。

結 語

1) PA14例において、超音波断層法、CT スキャン、副腎シンチスキャン、副腎静脈血ホルモン分析の4つの方法で腫瘍の局在診断を行なった。

2) CT スキャン、副腎シンチスキャンの第1回目の検査による診断率は、それぞれ64%と69%であったが、1.5ないし2.5年後の再検により93%と85%に上昇した。超音波断層法は23%と低い診断率であった。

3) 両側副腎静脈より採血しえたのは46%であったが、(LAV A/C) / (IVC A/C) 比を求めると3.0以上が左副腎腺腫、1.0以下は右副腎腺腫と全例で腫瘍局在を診断しえた。またCT スキャン、副腎シンチスキャンで診断しえなかった小さい腫瘍の局在も診断可能であった。

以上よりPAの局在診断は、CT スキャン、副腎シンチスキャン、副腎静脈血ホルモン分析を組みあわせて行なうことが重要である。なかでも副腎静脈血ホルモン分析は、侵襲の面では他の2つの方法より大きい、(LAV A/C) / (IVC A/C) 比を求めることで、より簡単で確実な方法となる。

本論文の要旨は第60回日本内分泌学会秋季大会(東京, 1987)において発表した。

文 献

- 1) Copeland, PM. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 98: 840-845, 1983.
- 2) Dunnick, NR., Doppman, JL., Mills, SR., Gill, JR. Jr. Preoperative diagnosis and localization of aldosteronomas by measurement of corticosteroids in adrenal venous blood. *Radiology* 1: 331-333, 1979.
- 3) Gross, M., Shapiro, B., Grekin, RJ., Freitas, JE., Glazer, G., Beierwaltes, WH., Thompson, NW. Scintigraphic localization of adrenal lesions in primary aldosteronism. *Am J Med* 77: 839-844, 1984.
- 4) 春山和見, 重富秀一, 山崎正明, 土岐高久, 柳沼健之, 福地総逸: X線 computed tomography による原発性アルドステロン症の局在診断, 日内分泌会誌, 58: 1031-1039, 1982.
- 5) Horton, R., Finck, E. Diagnosis and localization in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 76: 885-890, 1972.
- 6) 加藤堅一, 井林 博: 厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班, 昭和57年度研究報告書, p6, 1983.
- 7) Kem, DC., Weinberger, MH., Gomez-Sanchez, C., Higgins, JR., Kramer, NJ. The role of ACTH in the episodic release of aldosterone in patients with idiopathic adrenal hyperplasia, hypertension, and hyperaldosteronism. *J Lab Clin Med* 88: 261-270, 1976.
- 8) 河野 敦, 山田隆之, 牧 正子, 日下部きよ子, 伊藤悠基夫, 藤本吉秀: 副腎疾患の画像診断, ホルモンと臨床, 34: 68-83, 1986.
- 9) Melby, JC., Spark, RF., Dale, SL., Egdahl, RH., Kahn, PC. Diagnosis and localization of aldosterone producing adenomas by adrenal vein catheterization. *N Engl J Med* 277: 1050-1056, 1967.
- 10) Naomi, S., Iwaoka, T., Umeda, T., Inoue, J., Hamasaki, S., Miura, F., Fujii, Y., Sato, T. Clinical evaluation of the captopril screening test for primary aldosteronism. *Jpn Heart J* 26: 549-556, 1985.
- 11) Scoggins, BA., Oddie, C.J., Hare, WSC., Coghlan, JP. Preoperative lateralisation of aldosterone-producing tumors in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 76: 891-897, 1972.
- 12) 塩之入洋, 藤島 智, 田中一男, 畝田 進, 野田和正, 原田純一, 後藤英司, 高木信嘉, 金子好宏: 副腎腫瘍局在に関する検討, 原発性アルドステロン症の副腎腺腫局在診断, 日内分泌会誌, 56: 1497-1507, 1980.
- 13) Vaughan, NJA., Jowett, TP., Slater, JDH., Wiggins, RC., Lightman, SL., Ma, JTC., Payne, NN. The diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Lancet* 1: 1: 120-125, 1981.
- 14) Vetter, H., Berger, M., Armbruster, H., Siegenthaler, W., Werning, C., Vetter, W. Episodic secretion of aldosterone in primary aldosteronism: relationship to cortisol. *Clin Endocrinol* 3: 41-48, 1974.
- 15) Weinberger, MH., Grim, CE., Hollifield, JW., Kem, DC., Ganguly, A., Kramer, NJ., Yune, HY., Wellman, H., Donohue, JP. Primary aldosteronism. Diagnosis, localization and treatment. *Ann Intern Med* 90: 386-395, 1979.

(受付日: '87. 10. 28)