原発性アルドステロン症腺腫における局在診断

——CT スキャン, 副腎シンチグラフィー, 副腎静脈採血法の比較検討——

八 木 温 子, 市 川 秀 一, 小 野 善 平

佐 藤 邦 雄, 藤 田 晴 康

群馬大学医学部第二内科学教室 (主任: 村田和彦教授)

諸 言 方 法

昭和47年より過去11年間に, 当第2内科にては原発性アルドステロン症22例を経験している. この疾患の治療として副腎腫瘍の摘除が行われるが, 術前における腫瘍の局在診断は手術方法等にも関係があり¹⁾²⁾重要である. CT スキャンの導入により, その局在診断が患者への侵襲も少なく, 容易にしかも正確にできるとの報告もあるが^{3)~5)}, 本邦においては, 多数例にて, CT スキャンを含め, 副腎シンチグラフィー, 静脈血採取法の3種を比較検討したものはない. 本研究では, 腫瘍摘除した原発性アルドステロン症18例を対象として, 3種の局在診断法の有用性を比較検討した. また, 摘出した腫瘍の病理組織学的所見と術後の予後についても若干の考察を加えた.

対 象

対象は当科に入院した原発性アルドステロン症18例であり, その内訳を表1に示した. 年齢は26~57歳, 平均年齢は41歳, 男女比は8:10であった. 表1には入院前の自覚症状及び入院後減塩5g食下の血清カリウム値, 及び血漿アルドステロン値, 血漿レニン活性値を示した. 症例は全て手術により腫瘍摘出を行った. 症例5, 13, 14は肉眼的には皮質内腫瘍であったが, 病理組織学的には, 腫瘍組織と皮質正常組織との移行部が不明瞭で, 腺腫様過形成に属するものであった. また症例12は当初は後記何れの診断法でも腺腫の局在が確認できず, スピロノラクトンにて10年間降圧を認めてきたが, 再三のCTスキャンの施行により最近腺腫の見つかった症例である.

1) CT スキャン

CTスキャンはGE 8,800を用いた. 腺腫は副腎皮質内 low density mass として描出されるが, 腺腫の明らかでなかったものには造影法を施行した.

2) 副腎シンチグラフィー

症例1~7はリンデロン2mg/day 10日間で抑制を加えた後, ⁷⁵Se-コレステロールを用いて, 症例8~18はデキサメサゾン2mg/day で14日間抑制した後, ¹²⁵I コレステロールを用いて副腎シンチグラフィーを施行した.

3) 副腎静脈血採取法

静脈血採取は, 全例減塩5g食下で施行した. Seldinger 法により大腿静脈よりカテーテルを挿入し, 透視下で第11・第12胸椎, 第4腰椎部の下大静脈, 左右腎静脈, 左右副腎静脈より採血した. 採血部位を図1に示した. 採血後, ただちに氷冷し, 冷凍遠心して血漿を分離した後, 血漿アルドステロンの抽出には LH-20カラムクロマトグラフィーを用い⁶⁾, 血漿レニン活性値は CIS-France キットを用い, 双方ともラジオイムノアッセイにより測定した.

静脈血採取法の問題点として, 副腎静脈が非常に細いためその挿入が困難であること, 特に右副腎静脈が下大静脈に直接注いでいるため一層困難であるということがあげられる. 我々の施設では, 症例数のまだ少ない時期では副腎静脈に挿入できた例はわずかであった. 従って採取法の結果を判定する際, 血漿アルドステロン値に関しては, 左腎静脈は左副腎静脈の影響のみうけること, 下大静脈は左右副腎静脈から影響をうけること, さらに第11胸椎附近の下大静脈血は肝静脈が流入するので, その部位の血漿アルドステロン値は末梢の血漿アルドステロン値

表1 原発性アルドステロン症患者の症状, 血圧, 血清カリウム値, 血漿アルドステロン値 (PAC) 及び血漿レニン活性値 (PRA)

症例	性	年齢	症 状	血 圧 (mmHg)	血 清 K (mEq/ l)	PAC (pg/ml)	PRA (ng/ml/h)
1	男	30	四肢麻痺感	190/110	2.8	1993	0.4
2	男	40	頭脱カ痛感	178/106	2.6	1043	0.5
3	男	49	無	208/128	3.1	1092	0.1
4	女	54	脱カ感	150/80	3.2	291	0.3
5	男	33	頭四肢麻痺痛感	160/100	3.4	509	0.1
6	男	44	無	178/114	2.4	311	0.3
7	女	43	四肢麻痺感	140/96	3.3	210	0.1
8	女	32	頭痛	160/110	2.8	219	0.2
9	男	36	無	208/120	2.7	204	0.3
10	女	26	頭痛	204/118	2.9	219	0.1
11	女	57	多四肢麻痺尿感	178/110	2.3	847	0.3
12	女	35	頭痛	184/122	3.7	213	0.6
13	女	50	頭痛	198/100	3.2	137	0.2
14	男	48	頭口痛渴	148/96	2.4	145	0.3
15	女	40	頭動痛悸	126/87	2.8	115	0.4
16	女	69	頭脱カ痛感	160/102	2.6	362	0.5
17	男	31	多四肢麻痺尿渴	220/160	1.6	286	0.1
18	男	46	頭痛	144/90	1.9	238	0.1
平均±標準偏差				175±7/107±4	2.8±0.1	408±114	0.3±0

と変らなくなってしまうこと等をふまえて, 以下の基準に従って判定した.

① 右副腎静脈血あるいは左副腎静脈血の一方が明らかに高い場合は高い方の腺腫.

② 左腎静脈血が, 右腎静脈血より明らかに高い時は左側の腺腫.

③ 左腎静脈血と右腎静脈血とを比較し, 殆んど同じものは右側の腺腫.(但し, 下大静脈上部(第12胸椎)と下大静脈下部(第4腰椎)の比が1以上のもの.)

表2 CT スキャン, 副腎シンチグラフィ, 静脈血採取法, 局在診断における診断率

	CTスキャン (症例数=18)	副 腎 シンチグラフィ (症例数=16)	静脈血採取法 (症例数=17)
正 診 率	94% (17例)	56% (9例)	71% (12例)
誤 診 率	0% (0)	0% (0)	12% (2例)
腺 腫 側 判定不能	6% (1例)	44% (7例)	17% (3例)

結 果

副腎シンチグラフィー、CT スキャン、静脈血採取法の3つの検査法による診断の正誤率を表2に、手術所見との比較を表3に示した。

CT スキャンでは94%と高率に腺腫の局在を正しく診断した。CT スキャンで正常副腎像という診断であった症例4は、副腎シンチグラフィーで腺腫の存在が疑われ開腹術を施行することになったが、腺腫は径 $0.9 \times 0.7 \times 0.5$ と全症例中最小であった。

静脈血採取法の結果は表4に示したが、前記の基準による診断率は71%であり、副腎シンチグラフィーはさらに低く56%の正診率であった。しかし誤診率は副腎シンチグラフィーでは0であったのに対し、採取法では、11例中2例で、実際に腺腫のあった側とは反対側の副腎腺腫と診断している。また、症例2は、当初のCT スキャンでは正常副腎像を呈し、副腎シンチグラフィーでも抑制され取り込みがなく、静脈血採取法でも左右差なく、特発性アルドステロン症として10年間スピロラクトンを投与して

表3 CT スキャン、副腎シンチグラフィー、静脈血採取法の局在診断及び術後腺腫の大きさ

症例	CT スキャン	副 腎 シンチ グラフィー	静 脈 血 採 取 法	腺腫の大きさと 組織診断 (cm)
1	右	右	判定不能	右の腺腫 ($1.9 \times 1.8 \times 1.3$)
2	右	#	左	右の腺腫 ($1.0 \times 1.4 \times 1.0$)
3	左	左右とも 取り込み 同 程 度	左	左の腺腫 ($1.5 \times 1.6 \times 0.7$)
4	左右とも 正常副腎像	右	右	右の腺腫 ($0.9 \times 0.7 \times 0.5$)
5	左	左右とも 取り込み 同 程 度	左	左の腺腫様過形成 ($1.4 \times 1.3 \times 0.6$)
6	右	左右とも 取り込み 同 程 度	左	右の腺腫 ($1.6 \times 1.4 \times 0.8$)
7	左	左	左	左の腺腫 ($1.8 \times 1.3 \times 1.3$)
8	右	右	右	右の腺腫 ($1.4 \times 1.4 \times 0.8$)
9	右	右	判定不能	右の腺腫 ($1.1 \times 1.7 \times 1.6$)
10	左	左	左	左の腺腫 ($1.8 \times 1.7 \times 1.0$)
11	左	左右とも 取り込み 同 程 度	左	左の腺腫 ($1.7 \times 1.4 \times 1.5$)
12	右	#	#	右の腺腫 ($1.6 \times 1.5 \times 1.1$)
13	左	左右とも 取り込み 同 程 度	左	左の腺腫様過形成 ($0.9 \times 0.6 \times 0.8$)
14	左	左右とも 取り込み 同 程 度	左	左の腺腫様過形成 ($1.3 \times 0.9 \times 0.8$)
15	右	右	右	右の腺腫 ($2.0 \times 1.8 \times 1.2$)
16	左	左	左	左の腺腫 ($2.0 \times 1.8 \times 1.2$)
17	左	左	左	左の腺腫 ($2.7 \times 2.0 \times 1.4$)
18	左	左	左	左の腺腫 ($2.7 \times 1.6 \times 1.2$)

施術せず

きたが、再三のCT スキャンで最近腺腫の見つかったものである。

表4 副腎あるいは腎静脈, 下大静脈上部(第11胸椎)
下大静脈下部(第4腰椎)の血漿アルドステロン
値(pg/ml)

症例	副腎(腎) 右	静脈 左	第1 胸椎	第4 腰椎
1	(1098)	(1438)	1148	1327
2	(870)	(1110)	994	646
3	(1019)	(10000)	804	1618
4	(787)	(652)	1010	201
5	(520)	(628)	1078	462
6	(234)	(743)	#	102
7	(501)	3742 (642)	513	687
8	(1518)	(1231)	1849	1436
9	(402)	468 (618)	434	365
10	(127)	9296 (171)	133	#
11	(455)	10000(10000)	1875	485
12	#	#	#	#
13	(231)	316 (1295)	389	229
14	(109)	7827 (129)	146	106
15	3061 (130)	(117)	119	116
16	(332)	2935 (536)	#	362
17	(1147)	5963 (820)	1042	734
18	(382)	(238)	153	147

: 採血せず

考 案

原発性アルドステロン症は, 臨床上, 低カリウム血症を伴った高血圧として特徴づけられる. 典型的な症例では, 血漿アルドステロンの高値, 血漿レニン活性値の抑制がみられ, ACTH 刺激試験により血漿アルドステロンが過大反応を示す. 尿中17-OHCS, 17-KS は正常であり, さらに糖質コルチコイド反応性アルドステロン症が否定できれば, 腺腫の存在が非常に疑われる. しかしながら, 正カリウム性原発性アルドステロン症が存在⁷⁾し, 特発性アルドステロン症との鑑別も容易でなく, 現在なお問題が残っている.

アルドステロン症の原因が腺腫であれば, 早期に摘出をすれば血圧を正常化させることができる. さらに, 両側腺腫の存在は非常に稀であることを加味すると, 腺腫の局在を術前に正確に診断することが是非とも必要である. 局在診断に関しては, 静脈血採取法, 副腎静脈造影法, 副腎シンチグラフィ, 後腹膜気体造影に人え, CT スキャンによる画像診

断が加わり, さまざまなアプローチが試みられている. 本研究では, 腺腫が手術により確認された自験例の成績をまとめ, CT スキャン, 副腎シンチグラフィ, 静脈血採取法の3つの方法の診断率を比較検討した.

CT スキャンは後腹膜で最小の臓器である副腎にとって有力な武器となり, 副腎原発の腫瘍の中でも比較的小さな腫瘍である本症の局在診断に果す成果が期待されてきた. 外国では, Vetter³⁾, Linde⁴⁾, White⁵⁾ らが, 本症腺腫の局在診断に対する CT スキャンの有用性を高く評価し, 特に White⁴⁾らは, 径1.0cm以上の腺腫は確実に CT スキャンで診断できるとした. CT スキャンの診断率が比較的低く報告されている Linde⁴⁾らの経験例には, 径1.0cm内外の腺腫が多く含まれている. 本邦におけるCT スキャンについての報告は学会報告⁹⁾のみである. 今回の成績をみると, CT スキャンは, 他の2法に比し18例中17例と高率に腺腫の局在を正確に診断できた. また, CT スキャンで腺腫不明であった症例4は, 径1.0cm以下の最小の腺腫であった. 腺腫が描出できるか否かには単に腺腫の大きさだけではなく, 副腎周囲の脂肪組織の量, 腺腫の存在部位等も大きく影響する. 副腎周囲の脂肪組織の多い方が副腎と他臓器との区別が明確になり, また腺腫が副腎の外側にとび出しているようなものは描出されやすい.

副腎シンチグラフィは, 腺腫の局在診断法として診断率の高い検査であるとの報告も多い^{10)~12)}. Conn¹³⁾らは, デキサメサゾン等による抑制後に副腎シンチグラフィを行うことにより, 腺腫側が一層明瞭となり, また過形成との鑑別にも有効であるとし, その有用性を高く評価しているが, 今回の成績では, 診断率は56%と低値であった.

左右副腎静脈にカテーテルを容易に挿入することができれば, 副腎静脈血採取法も確実な診断法となるであろう¹⁴⁾¹⁵⁾. 実際, 腺腫の存在する側の副腎静脈の血漿アルドステロン値は, 殆んど症例で他部位に比しとび抜けて高値であった. しかし, 副腎静脈は非常に細く, 特に右副腎静脈は下大静脈より直接分岐しているため, カテーテルの挿入は決して簡単ではない. 福地¹⁶⁾は, 腎静脈, 下大静脈上部と左腎静脈の血漿アルドステロン値をそれぞれ比較することにより, 正確に腺腫の局在を診断できると報告している. 今回は福地らの方法も取り入れて判定し

たが、その正診率は71%程度であり、反対側に腺腫ありと誤った例が2例あった。正確に左右副腎静脈へ挿入することが是非とも必要であると思われる。

CT スキャン、副腎シンチグラフィー、副腎静脈血採取法の3つの腺腫局在診断法を、患者への侵襲、診断率を考慮して比較すると、まず静脈血採取法を全例に施行することは疑問がある。Whiteら⁹⁾が指摘するごとく、ある程度以上の大きさのものはCT スキャンで発見できる可能性が充分あり、本検査ではっきりした所見の得られなかったものに対して静脈カテーテルによる検査が必要となってくる。

今回、臨床的に特発性アルドステロン症と診断し、腫瘍摘出を行った18例中、病理組織学的所見から腺腫でなく、腺腫様過形成というものが3例混在していた。過形成の名称のもとには、び慢性過形成、小結節性過形成、腺腫様過形成（大結節性過形成）等が含まれる。過形成は特発性アルドステロン症と呼ばれ、原発性アルドステロン症の腺腫とは本質的に別個のものであり、腺腫はACTHに、過形成はレニン・アンジオテンシン系に比較的依存性があるとされている。一般的には、過形成は低カリウム血症の程度が軽く、立位負荷に対しレニンは腺腫よりよく反応し上昇する等と言われ、これらの性質を利用した鑑別法もいくつか報告されているが、結果は一定でない¹⁷⁾¹⁸⁾。今回の3例も臨床的には腺腫と鑑別不能であった。最近、腺腫は18-hydroxy corticosteroneが高値であり、過形成との鑑別に有効であるとの報告¹⁹⁾もあるが、今後の検討が必要であろう。

また、過形成の治療に関しては、一般的に手術（亜全摘ないしは全摘術）による治療効果は乏しいが、前述の3種類の組織間ではかなりの相違があり、特に腺腫様過形成は他2者に比し有効率が高いと言われる。我々の経験した3例の腺腫様過形成は、術前腺腫と鑑別が不能であったこと、また腺腫様過形成であれば手術の有効率が高いこと等を考慮し、腺腫と同様に治療した。その結果アルドステロンの正常化、ある程度の降圧には効果があったが血圧は正常化するまでにはいたらず、若干の降圧剤を現在も使用している。今回検討した症例中、腫瘍が証明されず10数年間、スピロノラクトンを投与され、再三の検索の結果腫瘍が発見された症例があり、過形成と腫瘍の移行を論じている報告もあり、過形成内での臨床像の違いと併わせ、今後検討を要するものと考えられる。

要 約

原発性アルドステロン症18例に、腹部CT スキャン、副腎シンチグラフィー、静脈血採取法の3種の局在診断法を施行し、その有用性を比較検討した。全ての症例は開腹術を施行し、組織学的には15例が腺腫、3例が腺腫様過形成であった。

CT スキャンは94%と高率に腺腫の局在を正確に診断しえた。CT スキャンで正常副腎像と診断された症例は、全症例中最小の腺腫であった。一方、副腎シンチグラフィー、静脈血採取法の診断率は56%、71%であり、また静脈血採取法は、2例で実際に腺腫のあった側と反対側の腺腫と診断した。

臨床的には原発性アルドステロン症であったが、組織学的には腺腫様過形成であった3症例は手術後も若干の降圧剤を使用している。

以上の結果より、CT スキャンは診断率、患者への侵襲を考慮すると、原発性アルドステロン症の腺腫の局在診断法として優れた検査法と結論できよう。

文 献

- 1) Ferriss J.B., Brown J.J., Fraser R., Haywood E., Davies D.L., Kay A.W., Lever A.F., Robertson J.I.S., Owen K., and Peart W.S.: Results of adrenal surgery in patients with hypertension, aldosterone excess, and low plasma renin concentration. *Brit. Med. J.*, 1: 135-138, 1975.
- 2) 熊谷 朗, 山本昌弘, 田村 泰, 西川哲男, 鈴木 豊, 松島保久: 本邦における過去10年間の原発性アルドステロン症307例の実態, 日内分泌会誌, 49: 1317-1378, 1973.
- 3) Vetter H., Brecht M., Fisher M., Galanski M., Glänzer K., Cramer B.M., Pouliadis G., Sialer G., Studer A., Tenschert W., Sollnik S., Zunkley H., and Vetter W.: Lateralization procedures in primary aldosteronism. *Klin. Wochenschr.*, 58: 1135-1141, 1980.
- 4) Linde R., Coulam C., Battino R., Rhamy R., Gerlock J., and Hollifield J.: Localization of aldosterone-producing adenoma by computed tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 642-645, 1979.

- 5) White E.A., Schambelan M., Rost C.R., Biglieri E.G., Moss A.A., and Korobkin M.: Use of computed tomography in diagnosing the cause of primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.*, 303 : 1503-1507, 1980.
- 6) Ichikawa S., Murata K., and Shigiya R.: Application of a marker dye on sephadex LH-20 column chromatography in radioimmunoassay of plasma aldosterone. *Endocrinol Jpn.*, 21 : 361-365, 1974.
- 7) Conn J.W., Cohen E.L., Rovner D.R., and Nesbit R.M.: Normokalemic primary aldosteronism. *JAMA.*, 1973 : 100-106, 1965.
- 8) 渡辺 決: 副腎手術症例162例の検討. *日内分泌会誌*, 56 : 1662-1678, 1980.
- 9) 春山和見, 重富秀一, 山崎正明, 土岐高久, 柳沢健之, 福地総逸: X線 Computed tomography (CT スキャン) による原発性アルドステロン症腫瘍の局在診断—副腎シンチグラムその他診断法との比較検討—*核医学*, 19 : 191, 1982.
- 10) Hogan M.J., McRae J., Schambelan M., and Biglieri E.G.: Location of aldosterone-producing adenomas with I-19-Iodocholesterol. *N. Engl. J. Med.*, 294 : 410-414, 1976.
- 11) Seabold J.E., Cohen E.L., Beierwaltes W.H., Hinerman D.L., Nishiyama R.H., Bookstein J. J., Ice R.D., and Balachandran S.: Adrenal Imaging with ¹³¹I-19-Iodocholesterol in the diagnostic evaluation of patients with aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42 : 41-51, 1976.
- 12) Freitas J.E., Grekin R.J., Thrall J.H., Gross M.D., Swanson D.P., Beierwaltes W.H.: Adrenal imaging with Iodomethyl-Norcholesterol (I-131) in primary aldosteronism. *J. Nucl. Med.*, 20 : 7-10, 1979.
- 13) Conn J.W., Cohen E.L., and Herwig K.R.: The dexamethasone-modified adrenal scintiscan in hyporeninemic aldosteronism (tumor versus hyperplasia). A comparison with adrenal venography and adrenal venous aldosterone. *J. Lab. Clin. Med.*, 88 : 841-856, 1976.
- 14) Vaughan N.J.A., Jowett T.P., Slater J.D.H., Wiggins R.C., Lightman S.L., Ma J.T.C., and Payne N.N.: The diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Lancet*, I : 120-125, 1981.
- 15) Bravo E.L., Tarazi R.C., Dustan H.P., Fouad F.M., Textor S.C., Gifford R.W., and Vidt D. G.: The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am. J. Med.*, 74 : 641-651, 1983.
- 16) 福地総逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫, 土田正義, 渡辺 決: 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診断, *日内分泌会誌*, 49 : 865-870, 1973.
- 17) Ganguly A., Melada G.A., Luetscher J.A., and Dowdy A.J.: Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: Distinction between adenoma and hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37 : 765-775, 1973.
- 18) Vetter H., Siebenschein R., Studer A., Witassek F., Furrer J., Glänzer K., Siegenthaler W., and Vetter W.: Primary aldosteronism: Inability to differentiate unilateral from bilateral adrenal lesions by various routine clinical and laboratory data and by peripheral plasma aldosterone. *Acta Endocrinol.*, 89 : 710-725, 1978.
- 19) Biglieri E.G., Schambelan M., Hirai J., Chang B., and Brust N.: The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49 : 87-91, 1979.

**LOCALIZATION OF ADRENAL ADENOMAS
IN PRIMARY ALDOSTERONISM**

**ATSUKO YAGI, SHUICHI ICHIKAWA, ZENPEI ONO,
KUNIO SATO, YASUHARU FUJITA**

The Second Department of Internal Medicine,
Gunma University School of Medicine
(Director : Prof. Kazuhiko Murata)

The diagnostic validities of abdominal computed tomography, adrenal isotopic scanning and adrenal venous sampling for localization of adrenal lesions were compared in 18 cases of primary aldosteronism including 15 cases with adrenal adenoma and 3 cases with adenomatous hyperplasia. Of the above 3 diagnostic procedures, It was concluded that computed tomography was the most accurate and useful. The localization of the adrenal lesion was precisely diagnosed by this procedure in 94%, while accurate diagnosis was made in 71% by adrenal venous sampling and in 56% by adrenal isotopic scanning, respectively. Abdominal computed tomography failed to demonstrate the adrenal lesion in only 1 case with the smallest adenoma of $0.9 \times 0.8 \times 0.7$ cm in size. The incidence of false positive diagnosis was 12% for adrenal venous sampling, but nil with computed tomography or adrenal isotopic scanning.

Key words : Primary aldosteronism, Abdominal computed tomography, Adrenal isotopic scanning, Adrenal venous sampling