

原発性アルドステロン症の副腎静脈サンプリングと 臨床所見の検討

安藤 瑞穂・垣田 彩子・浅田 陽平・吉野 寧維
平塚 いづみ・植田 佐保子・四馬 田恵・高柳 武志
牧野 真樹・清野 祐介・日比 八東¹・外山 宏²
鈴木 敦詞

(藤田医科大学医学部・内分泌・代謝内科学教室)

(¹藤田医科大学医学部・一般外科学・内分泌外科学教室)

(²藤田医科大学医学部・放射線医学教室)

1. 緒 言

原発性アルドステロン症 (PA) は①適切な診断と治療により治癒可能であること、②高血圧における頻度がその3-10%と従来想定されたより高頻度であること、③年齢・血圧などが同等の本態性高血圧 (EH) と比べて、脳、心血管合併症の標的臓器障害の頻度が高いことが報告されている¹。それ故、高血圧の日常診療においてその診断および治療は重要な臨床的意義を有する。

スクリーニング検査陽性の後、機能検査において診断確定された場合治療に進む。片側性病変では病側の副腎摘出術、両側性病変や患者が手術を希望しないあるいは手術不能などの場合は、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う。

手術を考慮する場合は最も優れた局在診断法である副腎静脈サンプリング (AVS) が推奨されるが侵襲も大きく、実施できる施設は未だ限定されている。

AVSの成功率向上には multi-detector row CT による右副腎静脈の解剖学的走行の確認および術中迅速コルチゾール測定が有用である。Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 負荷も成功率を向上させるが、局在診断能を向上させるエビデンスはない。AVS のカテーテル挿入の成否の判定には、Selectivity Index (SI)、局在判定の指標として ACTH 負荷後 Lateralized ratio (LR) > 4 かつ Contralateral ratio (CR) < 1.0 をカットオフ値として手術適応を決定することがすすめられている。判定基準間で結果が乖離した場合は、CR < 1.0、副腎静脈 plasma aldosterone concentration (PAC) および臨床所見を考慮して、総合的に局在判定をする。

一定の要件 (35 歳以下、低カリウム血症、CT で片

側性腫瘍など) を満たす症例では AVS の省略を考慮して良いとする意見もある。その一方、AVS の結果と手術後の局在診断が合致しない場合も見受けられ、AVS の結果の判定にも依然として検討の余地がある²。

今回、ACTH 負荷 + AVS を施行後、当院で手術が実施され、病理学的に確定診断がされた症例の AVS 結果と臨床所見について後方視的に検討した。

2. 対 象

2006 年 7 月～2018 年 7 月までに、当院または他院で機能確認検査結果より PA と診断され、当院で ACTH 負荷 AVS を施行した 138 症例のうち、AVS における片側からのアルドステロン過剰分泌結果より局在診断を経て、当院にて手術を実施した 40 例 (男性 19 例/女性 21 例、年齢 50.5 ± 10.1 歳) を対象とした。

3. 方 法

上記対象について、AVS 結果と臨床所見について後方視的に検討した。AVS は右大腿静脈からカテーテルを挿入し、右副腎静脈、下大静脈、左副腎静脈の順に採血を行い基礎値とする。さらに経静脈的に ACTH 250 μg を投与し、30 分後に再度左副腎静脈、下大静脈、右副腎静脈の順に採血を行った。SI、LR、CR 及び術前局在診断と病理結果について検討した。SI は副腎静脈と下大静脈 (または末梢静脈) のコルチゾール濃度比、LR は副腎静脈の PAC/コルチゾールの腫瘍側/非腫瘍側、CR は PAC/コルチゾールの下大静脈/非腫瘍側である。

また、低カリウム血症の有無、術前画像所見と AVS 結果の関連についても検討した。

4. 結 果

(1) カテーテル挿入成功率に関して

① SI

ACTH 負荷後の SI は、左側は 39 例 (97.5%)、右側は 40 例 (100%) で SI > 5 を満たしていた。SI > 3 については全例で満たしていた。

②副腎静脈コルチゾール値

補助診断として ACTH 負荷後の副腎静脈コルチゾール値 $\geq 200 \mu\text{g}/\text{dL}$ としたが、右側全例 40 例 (100%)、左側 37 例 (92.5%) で基準を満たしていた。

例外所見を表 1 に示す。

- 1) 左側で SI > 5 を満たさなかった 1 例 (症例 No 32) は、ACTH 負荷後左副腎静脈血中コルチゾール値 $58.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ ($< 200 \mu\text{g}/\text{dL}$) と低値であった。症例 32 は高度肥満 (身長 170cm, 体重 95kg, BMI $33 \text{kg}/\text{m}^2$) に伴う巣状糸球体硬化症合併の症例。低 K 血症を認めず、術後病理所見は 4 mm 大の右副腎腺腫。(左 SI 3.8, Cr $1.4 \text{mg}/\text{dL}$, eGFR $46.9 \text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$, 負荷後右 PAC $38800 \text{pg}/\text{mL}$, コルチゾール値 $1504 \mu\text{g}/\text{dL}$, 負荷後左 PAC $4620 \text{pg}/\text{mL}$)
- 2) 症例 No35 及び 36 の 2 例については、SI > 5 は満たしていたが、ACTH 負荷後左副腎静脈血中コルチゾール値は $200 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満 (各々 $117.5 \mu\text{g}/\text{dL}$, $126.5 \mu\text{g}/\text{dL}$) と低値であった。症例 35 は、他院では CT 上の副腎所見は正常、当院の造影腹部 CT では右副腎外側脚に 3 mm 大の結節影, LR 3.36 (> 2.6), CR 1.6 (> 1) であったが、AVS 結果

を検討し、右側の PA と診断した。術後組織所見は約 3 mm 大のごく小さな右副腎腺腫。ただし、術後も降圧薬が必要であった。症例 36 は副腎シンチグラフィで右側に取り込みのある Subclinical Cushing 症候群合併症例で、右副腎腺腫がコルチゾールを同時産生 (右 $1092 \mu\text{g}/\text{dL}$) しており、対側左副腎のコルチゾール産生は低下していることによる結果と判断した。

(2) 病変の局在診断 (表 1)

① ACTH 負荷後の PAC $\geq 14000 \text{pg}/\text{mL}$ での判定

補助診断として ACTH 負荷後の PAC $\geq 14000 \text{pg}/\text{mL}$ で病側と考えた。36 (90%) 例が負荷後 PAC $\geq 14000 \text{pg}/\text{mL}$, 4 例 (10%) が PAC $< 14000 \text{pg}/\text{mL}$ であった。

② LR, CR での判定

局在判定の指標として、LR > 4 かつ CR < 1 で有意に病側と判定し、手術適応を決定することを推奨されている。LR > 4 かつ CR < 1 は 27/40 例 (67%), LR < 4 かつ CR > 1 は 7/40 例, その他 6/40 例であった。LR < 4 かつ CR > 1 であった症例 7 例は、全例低 K 血症を認めなかった。

(3) AVS 結果と術前画像所見または病理結果との一致、不一致 (表 1)

①術前画像所見と病理結果の一致、不一致

一致例が 33/40 例 (82.5%), 不一致症例が 7/40 例

表 1 非典型的な所見を認めた症例一覧

症例	手術側	病理所見	画像	AVS所見	
4	右側	右腺腫 8 mm	左側(CT)	右側	LR > 4, CR < 1
5	右側	右腺腫 15 mm	両側(CT)	右側	LR > 4, CR < 1
8	右側	右巣状皮質微小結節 2 mm	正常(CT)	右側	LR < 4, CR > 1 低K血症の既往(無)
9	右側	右腺腫 25 mm	右側(CT/シンチ)	右側	LR < 4 (LR 3.70), CR < 1。低K血症の既往(有) ACTH負荷後PAC 12500 pg/mL
13	左側	左腺腫 20 mm	左側(MRI) 左右差なし(CT)	両側	LR < 4 かつ CR > 1。低K血症の既往(無) ACTH負荷後PAC 6650 pg/mL (対側 11700 pg/mL) Cushing症候群合併症
21	左側	左腺腫 20 mm	左側(CT)	左側	LR > 4 かつ CR < 1。低K血症の既往(有) ACTH負荷後PAC 12900 pg/mL
24	右側	正常	左側(CT)	右側	LR < 4, CR > 1, PAC 右 40400 pg/mL, 左 13500 pg/mL
29	左側	左腺腫 15 mm	左側疑い(CT)	左側	LR < 4 (LR 3.27), CR < 1。低K血症の既往(有) ACTH負荷後PAC 12700 pg/mL 腫瘍サイズは術後切除組織で肉眼的に不明瞭
31	右側	右腺腫 15 mm	両側(CT)	右側	LR > 4, CR < 1
32	右側	右腺腫 4 mm	左側疑い(CT)	右側	LR < 4, CR > 1, PAC R > L, 腎機能低下 (Cr $1.4 \text{mg}/\text{dL}$)
35	右側	右腺腫 3 mm	指摘できず(CT)	右側	CR < 1 を満たさず, LR は 3.35 (2-4) と確定に至らず
36	右側	右腺腫 35 mm	右側(RI)	右側	サブクリニカルCushing 症候群。 AVS 左右コルチゾール比やPAC比で判定
38	右側	右腺腫疑 7 mm	左側(CT) 30 × 17 mm	右側	IHA と鑑別不能
39	右側	右腺腫 3 × 4 mm	右側 21 mm (CT)	右側	切除標本肉眼では腺腫を確認できず

AVS : Adrenal venous sampling, LR : lateralized ratio, CR : contralateral ratio, K : Kalium, ACTH : Adrenocorticotrophic hormone, PAC : Plasma Aldosterone Concentration, IHA : Idiopathic hyperaldosteronism

(17.5%)であった。

②術前画像所見と AVS 所見の一致・不一致

一致例が 32/40 例 (80%)、不一致例が 8/40 例 (20%)であった。不一致例のうちの 50% は $LR < 4$ かつ $CR > 1$ であり、AVS 上 PA 病変の局在診断が難しく、手術適応決定にも総合的な診断を要した症例であった。

③ AVS 所見と病理結果の一致、不一致

一致例 37/40 例、不一致例 3/40 例であった(表 1 : 症例 13, 24, 38)。また不一致例全例が、術前画像とも一致しなかった。

(4) 結果のまとめ

①カテーテル挿入率に関しては、右側は 40 例全例で、左側は 39 例が $SI > 5$ を満たし、結果良好であった。

② $[LR > 4$ かつ $CR < 1]$ は 27/40 例 (67%)、 $[LR > 2.6$ かつ $CR < 1]$ は 30/40 例 (75%) であった。また $[LR < 4$ かつ $CR > 1]$ は 7/40 例 (18%) であった。これら 7 例全例で低 K 血症の既往を認めなかった。その中には病理所見で腫瘍サイズが 0 (正常組織) ~ 4 mm と小さい症例、Cushing 症候群やコルチゾール同時産生 PA、腎機能低下症例などが含まれていた。

③術前画像所見と AVS の結果が一致しなかった症例は 8/40 例 (16%) で、このうち 4 例は $[LR < 4$ かつ $CR > 1]$ であった。

5. 考 察

(1) 今回 PA と診断された患者での AVS データ評価法の妥当性について臨床所見、手術・病理所見を用いて検討した。その結果、LR 及び CR のデータとの組み合わせにより術前診断と治療方針の決定について参照となりうる結果が得られた。

(2) PA の診断、手術への方法の流れとしては以下の通りである。

① PA の診断のきっかけ

高血圧の約 90% は本態性高血圧であり、原因が特定できる二次性高血圧は 5 ~ 10% とされている³。PA の多くの臨床的症状は高血圧のみであり、本態性高血圧との鑑別が臨床上困難である。これまで PA は高血圧の約 1% とされていたが、本態性高血圧と鑑別困難であるため見逃されていた可能性が高く、現在では報告により異なるが 3 ~ 10% に PA が存在すると考えられている^{4,5}。

以前は低 K 血症が PA 発見の主な契機であったが、PA は食塩感受性高血圧や治療抵抗性高血圧が多く、現在は PA と診断される症例のうち低 K 血症

を伴う症例が半数程度である。そのため、低 K 血症を合併しない症例に対しても積極的に PA のスクリーニングを行うことが推奨されている。スクリーニングの対象として、日本内分泌学会、日本高血圧学会から、低カリウム血症合併例 (利尿剤誘発例も含む)、若年者の高血圧、Ⅱ度以上 ($160/100$ mmHg 以上) の中・重症の高血圧⁷、治療抵抗性高血圧⁸、副腎偶発種合併例⁹、40 歳以下の脳血管障害発症例が推奨されている¹⁰。また近年画像診断技術の進歩と普及により、副腎偶発腫 (副腎インシデンタローマ) の発見の頻度が増加してきているが、副腎偶発腫の中にも PA が存在する。

これらの場合 PA のスクリーニングを必要とし、スクリーニング検査の結果陽性の患者には負荷試験を施行し、診断することが推奨されている。

②局在診断には X 線 CT 検査などの画像検査がまず行われるが、描出困難な microadenoma も多いため AVS が重要なデータとなる。

PA と機能確認検査にて診断が確定した後、治療方針を決定する上で局在診断が重要となる。片側性であれば外科的摘出が治療の第一選択となり、両側であれば薬物療法が選択される¹¹。PA の画像診断の役割は病変の性状 (腺腫か過形成か)、腫瘍の局在 (片側性か両側性か) がポイントとなる。PA は片側性のアルドステロン産生腺腫 (APA) (40 ~ 50%)、両側副腎過形成による特発性アルドステロン症 (IHA) (50 ~ 60%) に分類される。APA の大きさの平均は約 1.7cm であるが、5 mm 以下の腫瘍を CT では検出できないこともあるため、CT 所見と APA 病変の局在が一致しない例も一定数認められる¹²。また画像検査の普及により非機能性副腎偶発腺腫の有病率が高いことも明らかとなり、近年は CT による画像診断のみでの PA の局在診断は望ましくないとされる。そのため手術を前提とした局在診断のためには AVS は必要であるとガイドラインも示している。

③ AVS の評価法。局在判定の指標として ACTH 負荷後 $LR > 4$ 、そして $CR < 1$ をカットオフ値として手術適応を決定することが推奨される^{13,14}。

④しかし、ガイドラインで薦められている方法も完璧ではない。AVS をしなくてもよい症例もあるのではないかという提案もあり、日本の多施設共同後向き研究である JPAS 研究の分析から、AVS 省略可能な例が明らかになってきた。まず CT で片側腫瘍を認める症例と AVS との関連を検討した結果、35 歳未満で低 K 血症があり、 $PAC > 160$ pg/ml の症例では CT による局在診断は正確であることが示された¹²。また PA と確定診断された症例の中で CT 上両側副腎に異常を認めず、かつ血清 K 濃度が正常の

場合、約94%が両側病変を有する事が示された¹²。このように一定の条件下において、CTの結果で局在を推測し、治療を進めることが示唆される。また、機能確認検査の中で、生理食塩水負荷試験において、負荷後PAC < 110pg/mlの場合、95%が両側病変を有する事が示され、薬物治療で対応することの妥当性が示唆された¹²。

(3) 今回の研究対象のデータの所見と解釈

① LR < 4, CR > 1 で低K血症がないものには結果の解釈に慎重さを要する。

今回の検討で LR < 4 CR > 1 であった症例は全例低K血症を認めなかった。そのうち2例は各々Cushing症候群, Subclinical Cushing症候群であり、残りの5例も手術した側での診断がつかなかった。よって、LR < 4 CR > 1 は局在診断の基準として適切と考える。LR < 4 を満たさない場合は LR < 2.6 を参考基準にする。

② コルチゾール・アルドステロン同時産生腺腫について
ガイドラインからも、上記はAPAと比較して、年齢が高い、腫瘍径が大きい (> 2 cm) 血中ACTH低値、低K血症やPAC増加が軽度という特徴が挙げられている。事前のCushing症候群, Subclinical Cushing症候群のルールアウトのため、腫瘍径3 cm以上のものは1 mg デキサメサゾン抑制試験の実施を推奨されている。今回の症例ではSubclinical Cushing症候群を合併している症例は腫瘍径が2 cm大のものもあり、ガイドラインからも2 cm以上のものは同時産生腺腫の可能性を考慮すべきと考える。ただし、アルドステロンとコルチゾール過剰分泌が必ずしも同側とは限らないので、術前にはAVSや副腎シンチグラフィによる各ホルモン過剰産生側の局在を確認することが推奨される。

③ 画像所見とAVSの結果が不一致だった症例について
AVSで判定した側の手術をした場合、病理所見がPAと診断されたものは4/8例であり、AVSの有用性の限界が示唆された。残りの4例のうち1例はSubclinical Cushing症候群を合併しているものでありシンチで診断され、2例はIHAと鑑別不可能であった。1例については画像とAVSの結果が不一致であり、術後病変の病理は正常であった。

(4) limitation

今回の研究のlimitationとして以下のことが考えられる。

① 今回JPASの調査結果により一定の適応基準があるものの、患者背景などを含め、AVSの適応基準が医師の判断に委ねられている。

② 単一施設でのデータであること

③ 手術後は他院にて経過をfollow upしている症例も多く、術後の長期経過のfollow upができていない。

④ 症例24のように確定診断に至らない症例もあり、AVSは有効であると考えるが100%正確とは言えない。

6. 結 論

AVSはPAの局在診断において、有効であると考えられる。LR > 4 かつ CR < 1 の時、PAの局在診断は術前後でよく合致する。しかし、それを満たさない時は局在診断が合致しないことが多く、診断、治療方針の決定のため、合併症、手術後病理所見など総合的な検討を要する症例が多いことが示された。

文 献

- 1) Savard S, Amar L, Plouin PF, and Steichen : Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism : a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2013 ; 62 : 331 – 336.
- 2) 成瀬光栄(編集) : 原発性アルドステロンマニユアル. 診断と治療社, 東京. 2017 ; pp.84 – 85.
- 3) 成瀬光栄(編集) : 原発性アルドステロンマニユアル. 診断と治療社, 東京. 2017 ; pp.37 – 39.
- 4) Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ et al : Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J. Hum. Hypertens*. 2006 ; 20 : 129 – 136.
- 5) Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J et al : Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives : prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000 ; 85 : 1863 – 1867.
- 6) 成瀬光栄他 : わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサスステートメント. 日内分泌会誌. 2016 ; 92 Suppl : 18 – 38.
- 7) Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A et al : Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects : results from two German epidemiological studies. *Eur. J. Endocrinol*. 2012 ; 67 : 7 – 15.
- 8) Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A et al : Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension : a retrospective observational study. *Lancet*. 2008 ; 371 : 1921 – 1926.

- 9) Vierhapper H : Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2007 ; 115 : 518 – 521.
- 10) Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F et al : Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism : an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 ; 93 : 3266 – 3281.
- 11) Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R et al : Prognosis of primary aldosteronism in Japan : results from a nationwide epidemiological study. *Endocr. J.* 2014 ; 61 : 35 – 40.
- 12) 柴田洋孝 : 原発性アルドステロン症の診断と治療. 日内会誌. 2018 ; 107 : 1761 – 1765.
- 13) Monticone S, Satoh F, Viola A, Fischer E, Vonend O et al : Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 ; 99 : 4158 – 4166.
- 14) Kline GA, Chin A, So B, Harvey A, and Pasiaka JL : Defining contralateral adrenal suppression in primary aldosteronism : implications for diagnosis and outcome. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2015 ; 83 : 20 – 27.
- 15) Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H et al : JPAS Study Group : Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Predicting Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018 ; 103 : 900 – 908.

(2019年8月21日受理)