

症例報告

小副腎腫瘍による原発性アルドステロン症の局在診断に副腎静脈サンプリングが有効であった一例

横山高明¹, 辻田裕次郎¹, 大久保和樹¹, 新地祐介¹, 田崎新資¹, 黒田健司¹,
堀口明男¹, 新本 弘², 田中祐司³, 伊藤敬一¹

防医大誌 (2022) 47 (4) : 229 - 235

要旨：原発性アルドステロン症の局在診断に副腎静脈サンプリングが有用であった症例を経験したので報告する。症例は59歳の男性。降圧薬内服下でコントロール困難の高血圧，低K血症，多尿，手足の痺れを認め，原発性アルドステロン症が疑われ，当院の内科に紹介された。アルドステロン/レニン比の上昇と腹部CTで左副腎に腫瘍を認め，アルドステロン産生腺腫が疑われた。¹³¹I-アドステロールシンチグラフィでは両側副腎の集積に有意差を認めず，局在診断の確定のために副腎静脈サンプリングを行ったところ，右副腎からのアルドステロン過剰産生が確認された。腹部CTを再確認したところ右副腎に小結節が疑われた。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の投与下にも血圧コントロールは不良であり，患者も手術を希望したため，後腹膜鏡下右副腎摘出術を行った。術後1か月後の血液検査では，血漿アルドステロン値，レニン活性，K値は正常化し，降圧薬も減量が可能となった。副腎静脈サンプリングは手術適応，手術方法を決定する上で欠かすことが出来ない検査と考えられた。

索引用語： 原発性アルドステロン症 / 副腎静脈サンプリング

緒言

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism : 以下PA) は，副腎からのアルドステロン自律的過剰分泌のため，腎尿細管からのNa，水の再吸収及びK排泄亢進し，循環血液量増加，レニン抑制，低K血症，高血圧を呈する代表的な二次性高血圧の原因疾患である¹⁾。高血圧症患者におけるPAの有病率はプライマリケア施設では3～12%，高血圧専門施設 (hypertension referral centers) では1～29%と高頻度に認められる²⁾。PAでは本態性高血圧に比べ，脳卒中，心肥大，心房細動，冠動脈疾患，心不全などの脳，心血管合併症の頻度が高いため，早

期診断・早期治療介入の臨床的意義は高い³⁾。最新の米国内分泌学会の2016年の診療ガイドラインでは，PAのスクリーニングを増やすように求めている⁴⁾。今後，PAの診断と適切な治療選択の重要性はさらに高まると考えられる。原則的には片側性のアルドステロン症が手術適応となり，両側性にアルドステロンの過剰産生がある場合は内科的薬物治療が適応となる。片側性か両側性かの正確な判断はCTやアドステロールシンチグラフィなどの画像検査では難しく⁵⁾，近年では副腎静脈サンプリング (adrenal venous sampling: 以下AVS) の重要性が指摘されている。

¹ 防衛医科大学校泌尿器科学講座
Department of Urology, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² 防衛医科大学校放射線医学講座
Department of Radiology, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

³ 防衛医科大学校総合臨床部
Department of General Medicine, National Defense Medical
College, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

令和4年5月24日受付
令和4年7月15日受理

今回我々は、CT上、片側副腎のみに副腎腫瘍を指摘されたが、AVSによりその対側の副腎からのアルドステロン過剰産生を確認でき、適切な外科的治療につながったPAの症例を経験した。PAにおけるAVSの重要性を示す貴重な症例であるため、考察を加え報告する。なお、本例は論文掲載について事前に同意を得た症例である。

症 例

59歳の男性。2000年頃から高血圧を認めていたが、2005年から降圧薬内服下でも、血圧コントロール困難となった。同じ頃より低K血症(2.4～2.9 mEq/l)も指摘されていた。2008年11月頃より多尿を認め、同年12月頃からは手足の痺れを認めた。以上の症状から原発性アルドステロン症が疑われ、2009年1月に当院の内科に紹介された。

既往歴：2000年頃から心房細動と高血圧に対して内服加療(アムロジピンベシル酸塩及びエナラプリルマレイン酸塩)が行われていた。2005年頃から高尿酸血症を認めており、痛風発作の既往があった。

身体所見：身長165.1 cm、体重86.3 kg、BMI 31.7、体温36°C、収縮期血圧171 mmHg、拡張期血圧103 mmHg、脈拍68回・不整。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。頸部血管雑音なし。心音不整、収縮期・拡張期雑音なし。腹部には胆石症の手術痕あり。腸雑音なし。両下肢に浮腫なし。

初診時血液検査所見：白血球数7400 / μ l、

Hb 16.5 g/dl、血小板数 21.7×10^4 / μ l、Na 148 mEq/l、K 2.2 mEq/l、CL 102 mEq/l、Cr 0.81 mg/dl、BUN 12 mg/dl、UA 8.3 mg/dl、TP 6.3 g/dl、Alb 3.7 g/dl、TG 85 mg/dl、T-bil 0.6 mg/dl、ALT 11 IU/L、ALP 272 IU/Lであり低K血症と高尿酸血症を認めた。空腹時血糖は97 mg/dl、HbA1c4.9%であった。

動脈血液ガス所見：pH 7.487、PaO₂ 74.4 Torr、PaCO₂ 45.2 Torr、HCO₃⁻ 33.8 mmol/L、BE 9.3 mmol/L。

尿検査所見：pH 6.5、尿蛋白2+、尿糖-、尿潜血-。

内分泌学的検査所見：血漿アルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration: 以下PAC) 296 pg/ml (RIA法)と高値、レニン活性0.1 ng/ml/hr未満と低値であり、アルドステロン/レニン活性比>200(アムロジピンベシル酸塩10 mg、エナラプリルマレイン酸塩10 mg、ドキサゾシンメシル酸塩2 mg内服下)であった。その他、アドレナリン12 pg/ml、ノルアドレナリン382 pg/ml、ドーパミン6 pg/ml、VMA11.2 ng/ml、ACTH 24.6 pg/ml、コルチゾール15.3 μ g/dl、DHEA-S 31 μ g/dlは正常範囲内であった。随時尿検査にて尿中メタネフリン0.04 mg/L、ノルメタネフリン0.3 mg/Lと正常範囲内であった。24時間尿検査ではコルチゾール14.5 μ g/dayと正常範囲、アルドステロン21.8 μ g/dayと高値であった。

画像検査所見：腹部造影CTでは径26 mm大の左副腎腫瘍を指摘された(図1A)。

臨床経過：低レニン性高アルドステロン症の

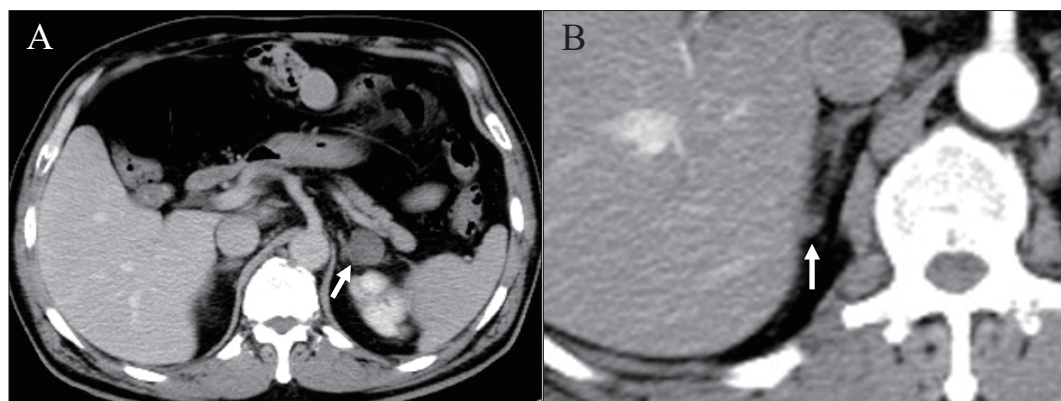


図1. 腹部造影CT

A: 腹部造影CTでは径26 mm大の左副腎腫瘍(矢印)を認めた。B: 副腎静脈サンプリングの結果をうけてCTを再検したところ右副腎に小結節(矢印)が疑われた。

所見でありCT所見から左副腎のアルドステロン産生腺腫を疑った。2009年3月からミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（エプレレノン）を処方し徐々に増量した。またK 2.2 mEq/lと高度の低カリウム血症のため、カリウム製剤の内服投与を行った。エプレレノンとカリウム製剤の併用は原則禁忌であるが、エプレレノン内服中も持続する低カリウム血症を認めたため、経時的にモニタリングしながら内服投与を行った。その後行ったデキサメタゾン非抑制下での¹³¹I-アドステロールシンチグラフィでは両側副腎の集積に有意差を認めなかった。それまでの検査所見から片側副腎のアルドステロン過剰産生に関して確信が持てなかったため、AVSを行う方針とした。

副腎静脈サンプリング（AVS）の所見：ACTH負荷前と負荷後の各部位の静脈血採血の結果を以下に示す。右副腎中心静脈アルドステロン濃度/コルチゾール濃度（A/C）はACTH負荷前38000 pg/ml /47 μg/dl, ACTH負荷後16400 pg/ml /74.2 μg/dl, 左副腎中心静脈のA/CはACTH負荷前356 pg/ml /44.6 μg/dl, ACTH負荷後7100 pg/ml /1331.5 μg/dl, 左腎静脈のA/CはACTH負荷前287 pg/ml /3.2 μg/dl, ACTH負荷後711 pg/ml /56.9 μg/dl, 下大静脈上部（右副腎中心静脈の頭側）

のA/CはACTH負荷前460 pg/ml /5.0 μg/dl, ACTH負荷後1090 pg/ml /48.9 μg/dl, 下大静脈末梢（腎静脈より尾側）のA/CはACTH負荷前336 pg/ml /4.5 μg/dl, ACTH負荷後402 pg/ml /22.1 μg/dlであった。このA/C比の結果（負荷後）から、（右副腎中心静脈のA/C比）÷（左副腎中心静脈のA/C比）=41.5であり4を超えており、また（左副腎のA/C比）÷（下大静脈末梢側のA/C比）=0.29と1未満であり、右副腎からのアルドステロンの過剰産生の所見であった（図2）。当初のCTでは右副腎に結節を指摘されていなかったが画像を再確認したところ小結節を疑う部分（図1B）が指摘できた。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（エプレレノン）内服下にも血圧コントロールは十分でなく（降圧薬はエプレレノンを含む4剤内服）、また患者からの手術希望もあったため、手術切除を行う方針とした。副腎静脈サンプリングの結果から右副腎からの過剰産生は明らかであるものの、画像上明らかな左副腎腫瘍を認めているため、右副腎切除によりアルドステロン症が改善しない可能性や将来的に左副腎の部分切除を行う可能性なども十分に説明した上で手術を行った。2009年7月に後腹膜鏡下右副腎摘出術を行った。手術時間は172分、出血量少量であった。摘出副

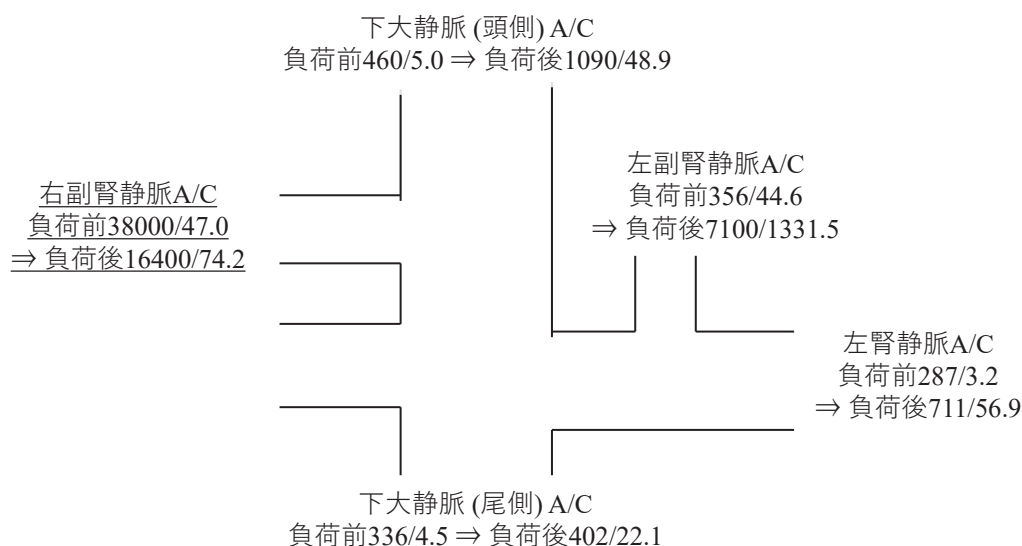


図2. 副腎静脈サンプリング

左右副腎静脈, 左腎静脈, 下大静脈(頭側及び尾側)での測定値。

表示値はアルドステロン (pg/ml)/コルチゾール (μg/dl) (A/C)を示す。表示値の矢印は負荷前⇒負荷後を示している。

腎を確認したところ径8 mmの副腎腫瘍を認めた(図3)。病理診断はcortical adenomaであった。術後約1か月の採血では、PAC 42 pg/ml、レニン活性 1.6 ng/ml/hrと改善し、K値も正常化した。高血圧は改善し、降圧薬2剤(アムロジピンベシル酸塩及びロサルタンカリウム)に減量しえた。

考 察

PAはその病型・局在を正確に診断することが、治療方針の決定に非常に重要である。PAの病型としては片側性病変(多くは副腎アルドステロン産生腺腫[aldosterone producing adenoma: APA])と両側性病変(主に特発性アルドステロン症[idiopathic hyperaldosteronism: IHA])に大別される。病型と頻度に関しては、IHA 60%、APA 35%、原発性(片側性)副腎過形成(PAH) 2%、片側性多発副腎皮質小结節(UMN) 1%未満、副腎癌 1%未満、家族性アルドステロン症(FH) 1%未満、異所性アルドステロン産生腫瘍 1%未満とされている⁶⁾。APAの治療では病側の副腎摘出術による手術療法が、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による薬物療法よりも、生化学的、臨床的アウトカム、臓器障害の進展予防、生命予後の点で優れていると報告されている⁷⁾。このため手術適応となる症例を正確に診断することが重要である。

近年は、最も確実な病型・局在診断としてAVSの施行が推奨されている¹⁾。AVSの手法は、左右副腎中心静脈でACTH刺激後に確実に採血を行い、副腎中心静脈と下大静脈(または末梢)のコルチゾール濃度、およびアルドステロン濃度を用いてアルドステロン過剰産生の局在を判定する。今回の症例では、左右の副腎中心静脈、左腎静脈および下大静脈(頭側および尾側)でそれぞれの濃度の測定を行い、その結果から右副腎からのアルドステロンの過剰産生を証明した。診断には、PAC絶対値、LR(lateralized ratio: PAC/コルチゾールの高値側と低値側の比)、CR(contralateral ratio: PAC/コルチゾールの低値側副腎静脈と下大静脈末梢の比)を用いる。その評価方法としては、 $LR > 4$ かつ $CR < 1$ が最も一般的である⁸⁾。また、コルチゾールの同時産生を認める場合には、PAC/コルチゾール値が低くなるため、LRに加えて副腎中心静脈血中PAC絶対値やその左右比などを考慮して総合的に判定することが推奨されている¹⁾。ただし、アルドステロンとコルチゾールを産生する副腎細胞は異なるため、自律分泌能が一致するとは限らないことに留意する必要がある。近年では、副腎内のより詳細なアルドステロン産生の局在診断を可能にする方法として、副腎内の区域的採血或いは支脈的採血も追加する超選択的副腎静脈サンプリング(super selective adrenal venous

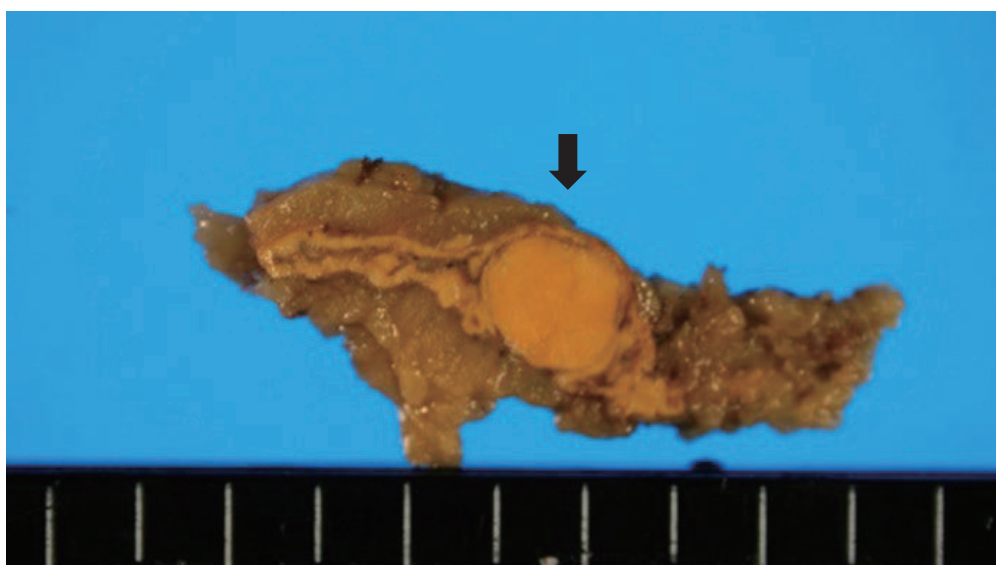


図3. 摘出された右副腎

右副腎の標本を示す。径8 mm大の腫瘍(矢印)が確認された。病理組織はcortical adenomaであった。

sampling : SS-AVS) が有効であるとの報告⁹⁾もある。SS-AVSによる診断精度の上昇は、内科的にも外科的にも治療成績の向上をもたらす。腫瘍の存在部位にもよるが、両側腺腫の部分切除や一側部分切除+対側全摘除という新たな手術適応も生まれている。

PAの病型・局在診断には、CT単独では不十分である。我が国の多施設共同コホート研究(JPAS)ではAVSとCTの結果が一致する割合は、片側性病変では50.8%、両側性病変では85.4%であった¹⁰⁾。また、術後の生化学的治療率についてもCTのみで診断するよりもAVSによる診断の方が優れていると報告されている¹¹⁾。これらの結果から、外科的治療を考慮する症例ではAVSを実施する必要があると考えられる。また、副腎皮質シンチグラフィ(¹³¹I-アドステロールシンチグラフィ)がAVSの代替になるかどうかに関しては、¹³¹I-アドステロールの集積とアルドステロン産生性との相関が弱いこと、小副腎腺腫では偽陰性を呈する可能性があることとされている¹²⁾。AVSの実施困難症例やAVSを希望しない症例等に、デキサメタゾン抑制下副腎シンチグラフィ-SPECTの施行を検討する必要があるが、中條らはアルドステロン産生腺腫の中にはデキサメタゾンにより抑制されないタイプと、抑制されるタイプのものが存在し、この方法も絶対的なものではないと報告している¹³⁾。自験例では、CTで当初は左副腎腫瘍のみが指摘されており、副腎皮質シンチグラフィでは両側副腎に集積の有意差を認めず、この2つの画像検査では右副腎のアルドステロン過剰産生を診断できなかった。AVSを行うことにより右副腎におけるアルドステロン過剰産生を証明することができ、さらに右副腎の画像所見の再確認にもつながった。

AVSは侵襲を伴う検査であるためAVSを併用しない予測モデルを用いることで病変を推定しようとする試みがある⁴⁾。その予測モデルは患者背景、臨床データ、CTなどの画像所見を組み合わせている。年齢との関連性に関して、低K血症を有するPA患者において、CTとAVSの局在診断が一致した割合は35歳未満では90%、35～40歳では79%、40歳以上では

69%であった¹⁴⁾。患者には十分なインフォームド・コンセントが必要であるが、35歳未満、低K血症、PAC高値、CTにて片側性病変を有する場合は、AVSを省略することは可能であると報告されている⁴⁾。しかし、35歳未満であっても10%の症例で、CTとAVSの局在診断が一致していないことになり、理論的には10%の症例でCT上異常を認める副腎の切除でPAが治癒しないことになる。手術侵襲とアルドステロン過剰産生のない副腎を切除してしまうリスクを考慮するとAVSは全年齢において施行すべきと考える。

AVSは侵襲を伴うものの、AVSを行うことでPAの病態を正確に診断できること、手術適応の決定には必須であること、不必要な副腎切除を避けることができることなどを、十分に患者に説明する必要がある。一方で、画一的にAVSを施行するのではなく、患者の手術希望の有無や全身状態を考慮し、治療の選択に有用と考えられる時に行うべきである。患者への説明においてはどの程度高血圧治療が期待できるかについても予測するスコアモデルを用いて説明する必要がある。予測する因子として、術前降圧薬数が1剤以下、高血圧罹患期間が7年以下、性別が女性、BMIが25 kg/m²以下、糖尿病病歴などの寄与が大きかった¹⁵⁾。本症例は術前降圧薬数が4剤、高血圧罹患期間が9年以上、性別が男性、BMIが31.7と高いことから治療しない典型例といえる。高血圧患者へのPAスクリーニングの推奨に伴い、PAと診断される症例はさらに増加すると予想される。AVSの有用性について十分に理解し、適切にAVSを行っていく必要がある。

結 語

左副腎にCT上径2.6 cmの副腎腫瘍認めるPA症例に対してAVSを施行することで対側副腎のアルドステロン過剰産生が証明され適切な手術治療が可能となった症例を経験した。

倫理委員会

本症例報告は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得ている(承認番号:4613)。

利益相反

本報告に関連して、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) 日本内分泌学会：原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021. 日本内分泌学会誌 **97**: 1-55, 2021.
- 2) Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al.: Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* **101**: 2826-2835, 2016.
- 3) Savard S, Amar L, Plouin PF, et al.: Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* **62**: 331-336, 2013.
- 4) Funder JW, Carey RW, Mantero F, et al.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* **101**: 1889-1916, 2016.
- 5) Marlies J E Kempers , Jacques W M Lenders, Lieke van Oudeusden, et al : Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* **151**: 329-337, 2009.
- 6) Young WF : Primary aldosteronism : renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)* **66** : 607-618, 2007.
- 7) Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, et al.: JPAS/JRAS Study Group. Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. *J Hypertens.* **37**: 1513-1520, 2019.
- 8) 氏家 剛, 植村元秀, 向井康祐, 他: 原発性アルドステロン症の診断—最新のコンセンサスステートメントより—. 内分泌甲状腺外会誌. **35**: 2-7, 2016.
- 9) Makita K, Nishimoto K, Kiriyama-Kitamoto K, et al.: A Novel Method: Super-selective Adrenal Venous Sampling. *J Vis Exp.* **15**: 55716, 2017.
- 10) Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, et al.: JPAS Study Group. Significance of computed tomography and serum potassium in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* **103**: 900-908, 2018.
- 11) Williams TA, Burrello J, Sechi LA, et al.: Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension.* **72**: 641-649, 2018.
- 12) Mansoor GA, Malchoff CD, Arici MH, et al.: Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens.* **15**: 459-464, 2002.
- 13) Nakajo M : Adrenal imaging with 131I-adosterol (NCL-6-131I) by diverging and pinhole methods. III . Analysis of normal adrenal images. *Nippon Act. Radiol.* **42**: 380-388, 1982.
- 14) Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, et al.: Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol(Oxf)*. **88**: 645-651, 2018.
- 15) Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, et al.: JPAS Study Group. Predictors of clinical success after surgery for primary aldosteronism in the Japanese nationwide cohort. *J Endocr Soc.* **3**: 2012-2022, 2019.

A case in which adrenal venous sampling was useful for the localization diagnosis of primary aldosteronism due to small adrenal tumor

Takaaki YOKOYAMA¹, Yujiro TSUJITA¹, Kazuki OKUBO¹, Masayuki SHINCHI¹, Shinsuke TAsAKI¹, Kenji KURODA¹, Akio HORIGUCHI¹, Hiroshi SHINMOTO², Yuji TANAKA³ and Keichi ITO¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2022) 47 (4) : 229 – 235

Abstract : We report a case in which adrenal venous sampling was useful for the localization diagnosis of primary aldosteronism. In a 59-year-old male patient, primary aldosteronism was suspected due to uncontrollable hypertension under the presence of oral antihypertensive drugs, hypokalemia, polyuria, and numbness in the limbs, and he was referred to the internal medicine ward of our hospital. The aldosterone/renin ratio was increased, and an abdominal CT showed a tumor in the left adrenal gland, suggesting an aldosterone-producing adenoma in this gland. ¹³¹I-adsterol scintigraphy showed no significant difference in isotope accumulation in the bilateral adrenal glands. Adrenal venous sampling was performed to confirm the localization diagnosis, and overproduction of aldosterone from the right adrenal gland was observed. The abdominal CT was reconfirmed, and the presence of a tiny nodule was suspected in the right adrenal gland. Because blood pressure control was difficult even under the administration of an mineralocorticoid receptor antagonist and the patient wanted to have the operation, a right retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy was performed. In a blood test one month after the operation, the plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and serum K value were normalized, and the number of antihypertensive drugs could be reduced. Adrenal venous sampling was considered to be an indispensable test for determining the surgical indication and surgical method.

Key words : primary aldosteronism / adrenal venous sampling