

氏 名	佐谷 望
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	副腎静脈支脈からの選択的採血による片側性アルドステロン産生腺腫と両側性アルドステロン産生腺腫、両側性副腎過形成の鑑別
論文審査委員	主査 教授 神宮 啓一 教授 荒井 陽一 教授 齋藤 春夫

## 論 文 内 容 要 旨

【目的】原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism; PA) は二次性高血圧で最も多い原因の一つで、全高血圧の約 11 %と報告されている。その原因としてアルドステロン産生腺腫 (aldosterone producing adenoma; APA) と両側性副腎過形成 (bilateral hyperaldosteronism; BHA) が大部分を占める。APAは手術で治癒が望める一方、BHAは生涯降圧剤の内服が必要となるため、これらの鑑別は臨床的に重要であり、その鑑別には副腎静脈血採血 (adrenal venous sampling; AVS) がガイドラインでも推奨されている。また、APAは通常片側性に生じるが、近年両側性APAsが約 4 %に見られるとの報告がある。従来法である両側副腎中心静脈からのAVS (Central vein AVS; C-AVS) は、アルドステロン過剰分泌が片側性か両側性かを診断出来るが、両側性APAsとBHAの鑑別は困難である。しかし、副腎静脈の支脈から採血を行うSegmental AVS (S-AVS) では、副腎内でのホルモン産生の分布を評価することが出来る。本研究ではこのS-AVS手技を用いて、アルドステロン過剰分泌の責任病変の副腎内局在を診断し、PAの原因病変を片側性APA、BHA、両側性APAsに分類することを目的とした。

【対象と方法】連続 65 例 (男性 34、女性 31、平均年齢 50.9 歳、26-73 歳) のPA患者を対象とした。まずC-AVSとしてACTH負荷の前後に両側副腎中心静脈及び外腸骨静脈 (external iliac vein; EIV) から採血した後、引き続きS-AVSとして両側副腎静脈の一次支脈にマイクロカテーテルを挿入し採血を行った。C-AVS及びS-AVSにおいて、ACTH負荷後の (副腎静脈のコルチゾール濃度/EIVのコルチゾール濃度)  $\geq 5$  の場合に採血成功とした。また、左右それぞれにA/C (副腎静脈のアルドステロン濃度/コルチゾール濃度) を求め、(高値側のA/C)/(低値側のA/C)  $\geq 2.6$  の場合に、アルドステロン過剰分泌、つまり左右差ありと診断した。副腎静脈支脈においては、(支脈のA/C)  $>$  (EIVのA/C) の場合に過剰分泌、(支脈のA/C)  $<$  (EIVのA/C) の場合に分泌抑制と診断した。これらの基準を用いて対象症例を、片側副腎内にのみ過剰と抑制あり、両側副腎内に過剰と抑制あり、その他の 3 群に分類した。手術症例ではステロイド産生酵素の免疫染色を含む病理学的検査が行われた。さらに術前後の血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration; PAC)、血漿レニン活性 (plasma renin activity; PRA)、尿中アルドステロン濃度、血清カリウム、降圧剤の種類数等の臨床情報を収集し、治療効果を評価した。

【結果】C-AVS手技の成功率は 98 %で、S-AVSでの採血支脈本数の平均は左側が 2.11 本、右

側が 1.02 本であった。C-AVSにより、30 例がアルドステロン過剰分泌の左右差あり、34 例が左右差なしと診断された。左右差ありの 30 例は、S-AVSにより、16 例が片側のみに過剰／抑制あり、1 例が両側に過剰／抑制あり、13 例がその他と診断された。同様に、左右差なしの 34 例も S-AVSにより 10 例が片側のみに過剰／抑制があり、24 例がその他と診断された。左右差ありの 26 例及び左右差なしの 6 例で片側副腎切除、左右差あり及びなしの各 1 例ずつで両側切除（片側副腎全摘＋対側副腎部分切除）が施行され、前者で片側性APA、後者で両側性APAsが組織学的に診断された。残りの 30 例は薬物治療となった。C-AVSの結果のみではBHAと診断され薬物治療の適応とされる左右差なしの 34 例のうち 7 例が手術を行い、片側切除の適応とされる左右差ありの 30 例のうち 1 例が両側切除を行った。S-AVSを加えることで有意に治療方針が変更され、手術症例が増えた。手術例では術後 7 日目のPAC、PRA、尿中アルドステロン濃度、降圧剤の種類数、低カリウム血症が有意に改善した。

【結論】S-AVSは副腎内におけるアルドステロン過剰分泌の責任病変を同定可能で、これまでBHAと診断されていた患者の中から手術により治癒の望める両側性APAsを鑑別し、副腎内で局所的にアルドステロン著明高値を示すものの中心静脈レベルで一見過剰分泌がないように見える片側性APAも診断することが出来る。C-AVSに加え、S-AVSを行うことによって治療方針が変更され、手術症例が有意に増加した。さらに、S-AVSの結果に基づき、片側性APA患者においても部分切除やRFA治療などを用いて、正常副腎実質を温存した治療が可能になると思われる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 .....副腎静脈支脈からの選択的採血による片側性アルドステロン産生腺腫と  
両側性アルドステロン産生腺腫、両側性副腎過形成の鑑別.....

所属専攻・分野名 .....医科学専攻・内科病態学講座量子診断学 分野

氏名.....佐谷 望.....

原発性アルドステロン症（primary aldosteronism; PA）は二次性高血圧の最も多い原因の一つで、その成因としてアルドステロン産生腺腫（aldosterone producing adenoma; APA）と両側性副腎過形成（bilateral hyperaldosteronism; BHA）が大部分を占める。治療法が異なるためこれらの鑑別は臨床的に重要であり、その鑑別には副腎静脈血採血（adrenal venous sampling; AVS）が必要である。また、APAは通常片側性に生じるが、近年両側性 APAs が約 4 %に見られるとの報告がある。従来法である両側副腎中心静脈からの AVS（Central vein AVS; C-AVS）は、アルドステロン過剰分泌が片側性か両側性かを診断出来るが、両側性 APAs と BHA の鑑別は困難である。しかし、副腎静脈支脈から採血を行う Segmental AVS（S-AVS）では、副腎内でのホルモン産生の分布を評価することが出来る。本研究では S-AVS 手技を用いて PA の原因病変を片側性 APA、BHA、両側性 APAs に分類することを目的とした。

連続 65 例の PA 患者を対象とした。まず C-AVS として ACTH 負荷前後に両側副腎中心静脈及び外腸骨静脈（external iliac vein; EIV）から採血し、S-AVS として両側副腎静脈支脈からの採血を行った。C-AVS 及び S-AVS において、ACTH 負荷後の（副腎静脈コルチゾール濃度/EIV コルチゾール濃度） $\geq 5$  の場合に採血成功とした。また、左右それぞれに A/C（アルドステロン濃度/コルチゾール濃度）を求め、（高値側 A/C）/（低値側 A/C） $\geq 2.6$  の場合にアルドステロン分泌の左右差ありと診断した。支脈においては、（支脈 A/C） $>$ （EIV A/C）の場合に過剰分泌、（支脈 A/C） $<$ （EIV A/C）の場合に分泌抑制と診断した。上記基準を用いて対象症例を、片側副腎内にのみ過剰と抑制あり、両側副腎内に過剰と抑制あり、その他の 3 群に分類した。

C-AVS 手技の成功率は 98 %で、S-AVS での採血支脈本数の平均は左側が 2.11 本、右側が 1.02 本であった。C-AVS により、30 例がアルドステロン過剰分泌の左右差あり、34 例が左右差なしと診断された。左右差ありの 30 例は、S-AVS により 16 例が片側のみに過剰/抑制あり、1 例が両側に過剰/抑制あり、13 例がその

他と診断された。同様に左右差なしの 34 例も 10 例が片側のみに過剰／抑制があり、24 例がその他と診断された。左右差ありの 26 例及び左右差なしの 6 例で片側副腎切除、左右差あり及びなしの各 1 例ずつで両側切除（片側副腎全摘＋対側副腎部分切除）が施行され、前者で片側性 APA、後者で両側性 APAs が組織学的に診断された。残りの 30 例は薬物治療となった。C-AVS の結果のみでは BHA と診断され薬物治療の適応とされる左右差なしの 34 例のうち 7 例が手術を行い、片側切除の適応とされる左右差ありの 30 例のうち 1 例が両側切除を行った。

S-AVS はこれまで BHA の診断で薬物治療とされていた患者の中から、手術により治癒の望める両側性 APAs や中心静脈レベルで一見過剰分泌がないように見える片側性 APA を診断出来る画期的な方法である。

本論文は両側性 APAs を診断、手術治療して組織学的に証明した初めての報告である。さらに S-AVS の結果

に基づき、今後は片側性 APA 患者においても部分切除や RFA 治療等を用いて、正常副腎実質を温存した治療も期待出来る。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。