

## Distinguishing Adrenal Adenomas from Nonadenomas: Combined Use of the Diagnostic Parameters of the Unenhanced and Short 5-minute Dynamic Enhanced CT Protocol

〔 単純 CT と短い 5 分間ダイナミック CT プロトコールで得られる  
診断パラメータの組合せによる副腎腺腫と非腺腫の鑑別 〕

神 山 拓 郎

### 【背景および目的】

副腎の偶然腫は CT 検査を受けた患者の 0.35-0.5%に発見される。たとえ担癌患者でもそのほとんどが腺腫であることから、CT による正確な診断が悪性腫瘍のステージングならびに経皮的生検や画像による経過観察の必要性を減少させるのに重要である。

今まで副腎腺腫と非腺腫の鑑別のため、単純 CT や造影 CT における濃度のさまざまな閾値が報告されてきた。ほとんどの腺腫は細胞内に多くの脂質を含み、結果として腺腫は非腺腫よりも単純 CT において低濃度を示す。よって単純 CT の濃度測定は腺腫と非腺腫の鑑別の一助となる。しかしながら、腺腫の約 30%を占めるといわれる比較的脂質の少ない腺腫(いわゆる lipid-poor adenoma)は、単純 CT で比較的高い濃度を示す(>10HU)ことから、単純 CT での鑑別は困難である。1 時間後や 30 分後、14 分後の造影 CT が、腺腫と非腺腫の鑑別に有用であるとの報告もある。さらに、腺腫は非腺腫よりも造影後の濃度低下が速い傾向にあるので、造影剤流出率(percentage enhancement washout ratio: PEW)もしくは相対的造影剤流出率(relative percentage enhancement washout ratio: RPEW)も、副腎腫瘍の鑑別に用いられている。15 分ないし 10 分後の造影 CT 値を用いたこれらの診断パラメータの有用性は確認されているが、より短時間で病変の鑑別を容易にする造影 CT 撮像法が望まれている。

本研究の目的は腺腫、特に lipid-poor adenoma を非腺腫と鑑別するに当たって、単純 CT と 35 秒後、5 分後の造影 CT から得られた個々のパラメータの診断的価値を後向きに検討し、これらのパラメータを用いた最もよい診断法を見出すことである。

### 【材料および方法】

2002 年 1 月から 2005 年 2 月までに副腎病変が疑われ CT 検査が施行された連続 230 患者のうち、最終診断が得られた 61 患者[男性 20 人、女性 41 人;平均 58 歳(16-78 歳)]、53 腺腫と 15 非腺腫(6 転移、4 褐色細胞腫、2 副腎皮質癌、2 悪性リンパ腫、1 神経節腫)の合計 68 結節を対象とした。CT 撮像プロトコールは単純 CT、造影剤注入 35 秒後(早期相)、5 分後(後期相)である。過去の報告に基づいて、腺腫 53 結節を単純 CT 値が 10HU 以下の lipid-rich adenoma 30 結節と 10HU より大きい lipid-poor adenoma 23 結節に分類した。lipid-rich adenoma と lipid-poor adenoma、全腺腫、非腺腫の 4 群間には、年齢および性別、左右比に有意差は認められなかった。腫瘍の大きさ、単純 CT と 35 秒後と 5 分後の CT 値の測定は 2 名の放射線科医の合意の基で行い、これらの CT 値を用い、wash-in 値(35 秒後 CT 値-単純 CT 値)、washout 値(35 秒後 CT 値-5 分後 CT 値)、PEW(washout 値 $\times$ 100/wash-in 値)、RPEW(washout 値 $\times$ 100/35 秒後 CT 値)を算出した。各パラメータの腺腫診断の感度と特異度、正診率は、それぞれのパラメータで偽陽性と偽陰性の合計が最も小さくなるような閾値で求めた。また各パラメータの診断能に加え、特異度が 100%となるような閾値の組み合わせによる診断能も求めた。群間の有意差の統計学的解析は、Kruskal-Wallis test ( $P<0.05$ )と Mann-Whitney U test ( $P<0.017$ )を用いた。

### 【結 果】

- 1) 35 秒後造影 CT 値は腺腫と非腺腫の間に有意差がなく、診断パラメータとしては除外した。
- 2) lipid-rich adenoma( $n=30$ )と非腺腫( $n=15$ )の鑑別には単純 CT 値(診断基準: $\leq 10$ HU)と 5 分後 CT 値(診断基準: $\leq 50$ HU)が感度、特異度、正診率それぞれ 100%であり、最もよかった。
- 3) lipid-poor adenoma( $n=23$ )と非腺腫( $n=15$ )の鑑別には PEW(診断基準: $\geq 48\%$ )が感度、特異度、正診率それぞれ 78%, 100%, 87%で最も良く、またそれぞれ 74%, 100%, 84%の RPEW(診断基準: $\geq 35\%$ )が 2 番目に良かった。
- 3) 全腺腫( $n=53$ )と非腺腫( $n=15$ )ではどのパラメータも 80%以上の正診率を示したが特異度には

らつきがあり、大きさ(診断基準: $\leq 39$  mm)は正診率 88%で最も良かったものの、特異度が 53%と低く、RPEW(診断基準: $\geq 31\%$ )が正診率 87%ではこれに次ぎ、感度、特異度がそれぞれ 83%, 100%であった。

4) 特異度 100%, すなわち非腺腫を完全除外する各パラメータの閾値診断基準による感度は、wash-in 値(9%), 大きさ(28%), washout 値(58%)は低かったが、RPEW(83%), PEW(77%), 単純CT値(72%), 5分後CT値(70%)で高く、それぞれの腺腫診断基準は $\geq 31\%$ ,  $\geq 45\%$ ,  $\leq 19$ HU と $\leq 50$ HUであった。これら 4つのパラメータの診断基準のうち、少なくともひとつを満たす場合を腺腫とすると、全腺腫と lipid-poor adenoma を診断する感度がそれぞれ 94%(50/53)と 87%(20/23)、正診率は 96%(65/68)と 92%(35/38)と最も高かった。因みに、これら真陽性の 50 腺腫のうち、二つ以上の診断基準をみたすものは 49 腺腫であった。

#### 【考察】

我々は副腎皮質腺腫と非腺腫の鑑別のための最適な診断法を決定するために、単純 CT に引き続き行われた 5 分間のダイナミック造影 CT 撮像法から得られた 7 つの診断パラメータを検討した。

腫瘍の大きさは 98%と高い感度を示したが、特異度が 53%と低く、従来の報告と同様、鑑別には有用ではないと考えられる。過去の報告では腺腫の診断に単純 CT 値 10HU 以下を基準とすると、96-98%という高い特異度と 71-73%というある程度高い感度を示していた。本研究でもその基準を用いると lipid-rich adenoma では正診率 100%を示したが、全腺腫では 23 の lipid-poor adenoma が存在するために感度は 57%(30/53)しか得られなかった。よって単純 CT 値は腺腫と非腺腫を十分に鑑別することはできなかった。1 時間後や 30 分後、14 分後といった長い時間が経過した後期相の CT 値を用いると、90%以上の高い感度と特異度が得られると報告されているが、これは対象とした腺腫がほとんど lipid-rich adenoma であったためではないかと考えられる。今回のわれわれの検討では全腺腫に占める lipid-poor adenoma の比率が高いため、感度は 100%であったが、特異度は 33%と低かった。しかし、5 分後で 50HU 以下を腺腫とすると、lipid-rich adenoma では感度と特異度ともに 100%であるが、lipid-poor adenoma ではそれぞれ 30%と 100%であり、後期相の CT 値は、lipid-rich adenoma の鑑別には一助となるが、lipid-poor adenoma の鑑別には感度が低くなる。

wash-in 値は早期相と単純の CT 値との差であり、lipid-rich adenoma 群と lipid-poor adenoma 群間に有意差はなく、同様の造影効果を持つことが示唆される。しかしながら、腺腫と非腺腫群に有意差はあるものの、重なりが大きく、鑑別においては特異度が低く(27%)有用ではなかった。

washout 値は早期相と後期相の CT 値の差であるが、後期相 CT の撮影時間に左右される。過去の研究者たちが、非腺腫と比較して腺腫は washout 値が大きいことを証明している。今回の検討では 11HU 以上を腺腫とすると、感度 85%, 特異度 73%であり、8 腺腫と 4 非腺腫を鑑別できないことになる。

PEW は、washout 値と wash-in 値の比であるが、lipid-rich adenoma ではその正診率 87%は単純 CT 値と 5 分後 CT 値の 100%に劣るものの、lipid-poor adenoma では非腺腫との鑑別に感度 78%, 特異度 100%、正診率 87%で全パラメータのなかで最も有用と思われる。

RPEW は、washout 値と早期相の CT 値との比であるが、単純 CT 値が不明の時に用いられる。単純 CT 値が 0 の時だけ、RPEW と PEW は一致する。たとえ washout 値が等しくても、早期相の CT 値が低ければ RPEW は大きくなる。すなわち lipid-rich adenoma においては、lipid-poor adenoma よりも早期相の CT 値が低いので、RPEW は大きくなる。よって RPEW は PEW よりも、lipid-rich adenoma と非腺腫との鑑別により有用と思われる。

我々は 7 つのパラメータでそれぞれ最も高い正診率が得られるような至適閾値を設定したところ、いずれも 80%以上の正診率を示したが、感度と特異度は異なる値を示した。そこで我々は、たとえ何人かの腺腫の患者が生検や経過観察などの高い追加検査にコストを費やさなければならなくなったとしても、転移を含む非腺腫を診断することが、腺腫を見落とすことより重要と考え、特異度 100%を満たすように個々の診断パラメータの閾値をリセットし、これらの診断基準のいくつかの組み合わせが、感度を改善するか否か検討した。その中で最も高い感度を示したのは RPEW( $\geq 31\%$ )で、次いで PEW( $\geq 45\%$ )、単純 CT 値( $\leq 19$ HU)、5 分後の CT 値( $\leq 50$ HU)であった。これら 4 つの腺腫診断基準のひとつでも満たすものを腺腫と定義すると、lipid-rich adenoma では 100%、lipid-poor adenoma では 87%、全腺腫では 94%の感度が得られ、この組合せ診断法が最も高い感度を示した。

【結論】単純 CT と短い 5 分間のダイナミック造影 CT 撮像法から得られる診断パラメータの組合せ診断法は過去のより長いダイナミック造影 CT 撮像法に匹敵する副腎腺腫と非腺腫の鑑別法となり得る。

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第	679	号	氏名	神山 拓郎
審査委員	主査	中川 昌之			
	副査	米澤 傑		夏越 祥次	

## Distinguishing adrenal adenomas from nonadenomas: Combined use of the diagnostic parameters of the unenhanced and short 5-minute dynamic enhanced CT protocol

(単純CTと短い5分間ダイナミックCTプロトコールで得られる診断パラメータの組合せによる副腎腺腫と非腺腫の鑑別)

副腎偶然腫はCT検査を受けた患者の0.35-0.5%に発見される。たとえ担癌患者でもそのほとんどが腺腫であることから、CTによる正確な診断が悪性腫瘍のステージングならびに経皮的生検や画像による経過観察の必要性を減少させるのに重要である。今まで副腎腺腫と非腺腫の鑑別のため、単純CTや造影CTによる報告されてきたが、腺腫の約30%を占めるといわれる比較的脂質の少ない腺腫(いわゆるlipid-poor adenoma)は鑑別が困難である。また、腺腫は非腺腫よりも造影後の濃度低下が速い傾向にあることから、造影剤流出率(percentage enhancement washout ratio: PEW)もしくは相対的造影剤流出率(relative percentage enhancement washout ratio: RPEW)が、副腎腫瘍の鑑別に用いられている。より短時間で病変の鑑別を容易にする造影CT撮像法が望まれていることから、申請者らは、腺腫、特にlipid-poor adenomaを非腺腫と鑑別するに当たって、単純CTと35秒後、5分後の造影CTから得られた個々のパラメータの診断的価値を後向きに検討し、これらのパラメータを用いた最もよい診断法を見出した。

対象は2002年1月から2005年2月までに副腎病変が疑われCT検査が施行された連続230患者のうち、最終診断が得られた61患者で、53腺腫と15非腺腫の合計68結節であった。CT撮像プロトコールは単純CT、造影剤注入35秒後(早期相)、5分後(後期相)であった。過去の報告に基づいて、腺腫53結節を単純CT値が10HU以下のlipid-rich adenoma 30結節と10HUより大きいlipid-poor adenoma 23結節に分類し、腫瘍の大きさおよび単純CTと35秒後、5分後のCT値を測定した。さらにwash-in値(35秒後CT値-単純CT値)、washout値(35秒後CT値-5分後CT値)、PEW(washout値×100/wash-in値)、RPEW(washout値×100/35秒後CT値)を算出した。各パラメータの腺腫診断の感度と特異度、正診率は、それぞれのパラメータで偽陽性と偽陰性の合計が最も小さくなるような閾値で求めた。また各パラメータの診断能に加え、特異度が100%となるような閾値の組み合わせによる診断能も求めた。

その結果、lipid-rich adenomaと非腺腫の鑑別には単純CT値( $\leq 10$ HU)と5分後CT値( $\leq 50$ H)が感度、特異度、正診率それぞれ100%であった。lipid-poor adenomaと非腺腫の鑑別にはPEW( $\geq 48\%$ )が感度、特異度、正診率それぞれ78%, 100%, 87%で最も良く、またそれぞれ74%, 100%, 84%のRPEW( $\geq 35\%$ )が2番目に良かった。全腺腫と非腺腫ではどのパラメータも80%以上の正診率を示したが特異度にばらつきがあった。そこで、特異度100%、すなわち非腺腫を完全除外する閾値を用いた各パラメータの感度は、RPEW(83%)、PEW(77%)、単純CT値(72%)、5分後CT値(70%)で高く、それぞれの腺腫診断基準は $\geq 31\%$ 、 $\geq 45\%$ 、 $\leq 19$ HUと $\leq 50$ HUであった。これら4つの診断パラメータのうち、少なくともひとつを満たす場合を腺腫と定義すると、全腺腫を診断する感度は94%、正診率は96%と最も高かった。これら真陽性の50腺腫のうち、2つ以上の診断基準をみたすものは49腺腫であった。

本研究により、以下の知見が得られた。

1) 単純CT値と5分後のCT値は、lipid-rich adenomaと非腺腫の診断に、PEWとRPEWはlipid-poor adenomaと非腺腫の診断に有用である。

2) 7つのパラメータでそれぞれ最も高い正診率が得られるような至適閾値を設定したところ、いずれも80%以上の正診率を示すが、感度と特異度は異なる値を示す。

3) 単純CTと短い5分間のダイナミック造影CT撮像法から得られる診断パラメータの組合せ診断法は過去のより長いダイナミック造影CT撮像法に匹敵する副腎腺腫と非腺腫の鑑別法となり得る。

以上、本研究は腺腫特にlipid-poor adenomaと非腺腫を鑑別するに当たって、過去の報告より短時間で高い感度を有する診断法を見出したものであり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 <b>679</b> 号	氏名	神山 拓郎
審査委員	主査	中川 昌之	
	副査	米澤 傑	夏越 祥次
<p>主査および副査の3名は、平成21年2月24日、学位請求者神山拓郎君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 動脈相の35秒というタイミングはどのように決定したのか。  (回答) 一般的な腹部ダイナミックCTの動脈相に合わせ、かつ副腎が最も強く造影されると考えられるタイミングとして35秒に設定した。</p> <p>質問2) 画像上 lipid が rich もしくは poor と診断したものと、実際に摘出された病理標本における lipid の量とを比較したか。  (回答) 今回は組織学的な lipid の量との対比は行っていない。文献上は、画像所見と組織学的な lipid の量が相関したとの報告がある。</p> <p>質問3) 一般に腺腫は長い経過の間にどのように変化するか。  (回答) ほとんどの腺腫において大きさや性状に変化は認められないが、ごく少数の症例に変化したものを経験している。</p> <p>質問4) 血流に関して、血管の密度などは関連しないか。病理標本において検討したか。  (回答) 今回は検討しておらず、過去の報告例においても検索した範囲内ではない。</p> <p>質問5) lipid の量と造影剤流出の速度はどう関係しているか。  (回答) lipid-rich adenoma 群と lipid-poor adenoma 群に有意差がなかったことから、明確な関連は証明されていない。</p> <p>質問6) 本研究と過去の報告において、lipid-rich adenoma 群と lipid-poor adenoma 群の症例数の比率が異なるのはなぜか。  (回答) 今回対象とした症例は確定診断が得られたものに限定されており、除外症例に lipid-rich adenoma が多く含まれていた可能性がある。総合的には過去の多くの報告に近い比率になると考えられる。</p> <p>質問7) 除外症例を含めた場合、どの程度の診断能が得られると考えられるか。  (回答) より診断能の高い lipid-rich adenoma の症例数が増えると仮定すると、今回の正診率96%より高い結果が予測される。</p> <p>質問8) 本診断法はホルモン産生性腺腫とホルモン非産生性腺腫の鑑別に役立つか。  (回答) 今回は検討していないが、本研究のパラメータでは鑑別困難と考えられる。腺腫のホルモン産生性については、副腎皮質シンチグラフィーが有用である。</p> <p>質問9) 一般に悪性腫瘍は血流が豊富と考えられるが、副腎腫瘍において悪性腫瘍と腺腫に血流の違いがあるか。  (回答) Wash-in は有意差をもって腺腫の方が大きく、動脈血流はむしろ腺腫の方が豊富であると考えられる。全体的な血流としては検討していない。</p>			

質問10) 今回のパラメータに関して、正常副腎と腺腫の違いはあるか。

(回答) 正常副腎との比較検討は行っていない。

質問11) 血流に関して、加齢により正常副腎に変化がみられるか、また左右差に関する報告が存在するか。

(回答) 一般に正常副腎は腫瘍よりも濃染され、血流の多い臓器と考えられる。また、加齢によって動脈硬化が起こると、内部に局所性に梗塞を起こし限局性に萎縮を来たす場合がある。さらに残存する正常部分が代償性に過形成になるとの報告がある。加齢によって lipid が増えるという報告は検索できない。また血流の左右差についても、報告は認めない。

質問12) 副腎腫瘍の Wash-in と washout に個人差はあるか。また正常副腎においてはどうか。

(回答) いずれの群においても標準偏差が大きく、個人差は大きいと考えられる。正常副腎については検討していない。

質問13) 悪性腫瘍の組織型によって、パラメータに違いがみられるか。

(回答) 腺癌や扁平上皮癌といった組織型の違いについては検討していないが、腎細胞癌からの転移の症例において、腺腫と同様の造影パターンを呈し、診断に苦慮した症例を経験している。さらに同腫瘍は clear cell carcinoma であったことから、lipid が豊富であった点が腺腫に類似した所見を示した理由となる可能性がある。

質問14) 本研究はMDCTで行われたのか。

(回答) MDCTが導入されるよりも以前のCT装置で行った検討である。

質問15) 過去に造影後1時間で検討した報告があるが、どれくらい遅ければ鑑別能が向上するか。

(回答) lipid-rich adenoma と非腺腫の鑑別はより遅い方が有用と考えられるが、lipid-poor adenoma と非腺腫の鑑別については、濃度が近くなっていくと考えられ遅ければ有用とは限らない。

質問16) 腫瘍の内部が不均一であった場合に、関心領域をどのように設定したか。

(回答) 明らかな囊胞部分や石灰化部分、壊死部分は関心領域から除外した。また内部不均一であった場合には、腫瘍の2/3を越えるような関心領域を設定し、その平均の値を測定した。

質問17) 非腺腫の中で、一般にCTにおける副腎腺腫との鑑別が容易なものと同難なものとはどれか。

(回答) 比較的容易なものは褐色細胞腫であり、困難なものは転移である。

質問18) washout 時間を決定する腫瘍側の因子は何か。

(回答) 組織学的検討を行っておらず不明である。

質問19) 今回検討したパラメータの中で、MDCTによる高速な撮像が可能になっても有用な項目はどれか。

(回答) 撮像時間が速くなっても造影剤注入後の腫瘍濃染のパターンに変化はないので、3.5秒や5分といった撮像タイミングは変更されない。よってすべてのパラメータを時間設定変更なしに用いることができる。

質問20) 肝細胞癌は脂肪を多く含んでいるが、肝癌において washout 等の定量化を行った報告があるか。

(回答) そのような文献を参照したことはないが、応用できる可能性は十分あると考える。

質問21) PETが腺腫と非腺腫との鑑別に有用との報告があるが、コスト面なども踏まえて将来的にどのような位置づけになっていくと考えられるか。

(回答) PETの有用性は証明されているが、良性腫瘍に集積した症例もいくつか経験している。一般には転移等の悪性腫瘍との鑑別について特に有用であり、腺腫の診断確定に用いるにはやはりコストが高く、CTが用いられやすい検査と考えられる。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。