

論文要旨

Comparison of adrenal vein sampling value between aldosterone producing adrenal adenoma and non-functioning adrenal adenoma: Evaluation using receiver operating characteristic analysis

アルドステロン産生副腎腺腫と非機能性副腎腺腫の副腎静脈サンプリング値の比較: receiver operating characteristic (ROC) 解析を用いて

馬場 康貴

【背景と目的】

アルドステロン産生副腎腺腫の診断において副腎静脈サンプリングは古くから行われている診断方法である。診断基準としては副腎静脈サンプリング値の左右比が用いられることが一般的だが、Case-Control Study としての報告はほとんどない。本研究の目的はアルドステロン産生副腎腺腫 (Case) と非機能性副腎腺腫 (Control) の患者の副腎静脈サンプリング値から Retrospective にアルドステロン産生副腎腺腫に適切な局在診断基準を求めることにある。

【対象および方法】

1988年12月から2002年3月の約13年間に、アルドステロン産生副腎腺腫と確診された59例(男性15例、女性44例、平均年齢 47.58 ± 9.45 才)と臨床所見、CT、採血データ、経過観察から最終的に非機能性副腎腺腫と診断された23例(男性11例、女性12例、平均年齢 53.56 ± 11.76 才)の計82例を対象とした。両側副腎静脈サンプリング(AVS)で採血された静脈血では血清アルドステロン(Aldosterone)とコルチゾール(Cortisol)を測定した。採血部位は右副腎静脈と左副腎静脈、下大静脈下部であった。これらホルモン値と採血部位から算出されるindexesとして a) Aldosterone right/left (A right/left), b) Aldosterone left/right (A left/right), c) Aldosterone right/inferior vena cava (A right/ivc), d) Aldosterone left/inferior vena cava (A left/ivc), e) Aldosterone/Cortisol right/left (A/C right/left), f) Aldosterone/Cortisol left/right (A/C left/right), g) Aldosterone/Cortisol right/ivc (A/C right/ivc),

h) Aldosterone/Cortisol left/ivc (A/C left/ivc)を求め、Receiver operating characteristic (ROC) 分析を行い、最も有用な index を決定した。

【結 果】

右側のアルドステロン産生副腎腺腫の診断では Aldosterone right/left だけが有意差をもって診断的精度が高かった (カットオフ値 2.5, 感度 83.3%、特異度 79.5%)。左側のアルドステロン産生副腎腺腫の診断では Aldosterone left/right, Aldosterone/Cortisol left/right, Aldosterone left/ivc の三つが有意差をもって診断的精度が高かったが、これらの indexes のうち Aldosterone left/right が ROC 解析にて一番精度が高かった (カットオフ値 3.0, 感度 84.2%、特異度 76.9%)。ROC 解析における Az 値は Aldosterone right/left で 0.8948、Aldosterone left/right で 0.9260 であった。

【結論及び考察】

Aldosterone(腺腫側)/Aldosterone(対側)がアルドステロン産生副腎腺腫の診断にて感度、偽陽性率の点から最も信頼ある index であり、コルチゾールの測定は AVS の選択的採血を評価する上では必要であるが、アルドステロン値の標準化には必要でないと考えられた。

(Acta Radiologica; (7) : 750-755、2005 年掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1423 号	氏名	馬場 康貴
審査委員	主査	中川 昌之	
	副査	鄭 忠和	米澤 傑

Comparison of adrenal vein sampling value between aldosterone producing adrenal adenoma and non-functioning adrenal adenoma: Evaluation using receiver operating characteristic analysis

（アルドステロン産生副腎腺腫と非機能性副腎腺腫の副腎静脈サンプリング値の比較：receiver operating characteristic(ROC) 解析を用いて）

原発性アルドステロン症における腺腫と過形成の鑑別において副腎静脈サンプリング (AVS) は従来より行われてきた診断方法である。診断基準としては副腎静脈サンプリング値の左右比が用いられてきたが、侵襲的な検査法であるがゆえに正常例でのデータは得られていない。今回申請者はアルドステロン産生副腎腺腫(59例)と非機能性副腎腺腫(23例)の患者の左右副腎静脈と下大静脈のアルドステロンとコルチゾールのサンプリング値をもとに8つのindexを設け、これらを unpaired t test で解析し、有意差を示したindexのうち最も信頼のおけるindexを receiver operating characteristic(ROC) 解析を用いて決定した。

本研究で得られた新知見は以下の通りである。

- 1) 右側のアルドステロン産生副腎腺腫の診断ではアルドステロン 右/左だけが有意差をもって診断的精度が高かった (カットオフ値 2.5, 感度 83.3%、特異度 79.5%)。
- 2) 左側のアルドステロン産生副腎腺腫の診断ではアルドステロン 左/右, アルドステロン/コルチゾール 左/右, アルドステロン 左/下大静脈 の三つが有意差をもって診断的精度が高かったが、これらの indexes のうち アルドステロン 左/右が ROC 解析にて一番精度が高かった (カットオフ値 3.0, 感度 84.2%、特異度 76.9%)。
- 3) ROC 解析における Az 値はアルドステロン 右/左で 0.8948、アルドステロン 左/右で 0.9260 であった。

本研究は、aldosterone(腺腫側)/aldosterone(対側)がアルドステロン産生副腎腺腫の診断にて感度、偽陽性率の点から最も信頼あるindexであり、コルチゾールの測定はAVSの選択的採血を評価する上では必要であるが、アルドステロン値の標準化には必要でないという知見を導いた。従来報告のなかったコントロール例からみた診断基準を示した点で、非常に優れた臨床研究である。したがって、学位論文として十分に価値あるものと判断した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医論第 1423 号	氏名	馬場 康貴
審査委員	主査	中川 昌之	
	副査	鄭 忠和	米澤 傑

主査および副査の3名は、平成18年4月10日、学位請求者馬場 康貴 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。

質問1) 下大静脈を分母にした場合には、左側と右側との差が出ないのか？左側の場合は左腎静脈を分母にするのが望ましいように思えるが。

(回答) 下大静脈と左腎静脈では静脈径も異なり、ホルモン値にも差異が出てしまうと思われる。

質問2) 副腎静脈サンプリングは、原発性アルドステロン症以外の疾患でも用いられているのか？

(回答) クッシング症候群、褐色細胞腫（異所性）等にも用いられる検査法である。

質問3) 本症例は全て、病理学的な裏づけがなされているのか？

(回答) 手術症例は全て病理学的診断がなされているが、経カテーテル的機能廃絶術がなされている例は臨床経過、ホルモン値、血圧変動、画像（CT、RI）等で評価がなされている。

質問4) 副腎癌の診断にてこの検査の有用性は如何か？

(回答) 機能亢進症を伴う皮質癌で行われたが、機能を見る意味の検査であり、癌の診断としての副腎静脈サンプリングは意義は低いと思われる。

質問5) 静脈サンプリング法を応用し、他の癌の診断、たとえば、腫瘍マーカー等を病変からの静脈採血法にて診断できる可能性は？

(回答) 腫瘍組織血が末梢血よりも有意に高い血中マーカーを分泌するという事実があれば、可能性はあるかと思われる。

質問6) 右副腎静脈からの採血は手技的に左側より難しいが、採血中にカテーテルが外れてしまう可能性はいかに。

(回答) 呼吸性移動の可能性が高く、採血終了後に造影にて確認を行っている。

質問7) 右副腎腺腫の診断において、左副腎静脈/下大静脈が診断に用いられる可能性は？すなわちその index にて否定できれば、右副腎腺腫があると診断できるのでは？

(回答) 過去の文献的報告もあり、診断に寄与する可能性がある。

質問8) 降圧剤の内服と検査前三日より中止としているが、内因性の高血圧例においては降圧剤の作用が切れるのに一週間かかる印象だが、いかに考えるか。

(回答) 全例において、検査時の bias を防ぐ意味で三日以上あけて降圧剤等の内服を中止している。検査薬中止期間と検査結果の比較は行っていないが、印象としては三日で十分と思われる。

質問9) 診断が決定したアルドステロン産生副腎腺腫において治療がなされているが、その経過観察において降圧作用の結果はいかがか？

(回答) 当科の外來経過観察できた患者は主に無水エタノールを用いた機能廃絶術がなされた症例である。その中で、45歳以下の症例では降圧作用は良好だが、45歳以上では動脈硬化の要素も加わり降圧作用が不十分な例も見受けられる。外科的切除術の文献も同様な結果である。

質問10) アルドステロン症が59例で男性14例、女性45例の内訳で対比する非機能性副腎腺腫23例で男性11例、女性12例とアルドステロン症にて女性が多い印象だが、性差及び閉経前後の違いの内訳はいかに。

(回答) 女性が多く、閉経後の患者が多い傾向にあった。

質問 11) 副腎静脈サンプリング法における ACTH 負荷試験の位置づけについて。

(回答) ACTH 負荷試験なしに行った症例における data であるので比較対比は出来ないが、過去の報告における ACTH 負荷前後の副腎静脈サンプリングの有用性を見出せなかった。

質問 12) 下大静脈と末血とのホルモン値の違いはいかに？

(回答) 下大静脈の方が末血よりもホルモン値が高い傾向にあった。よって、下大静脈⇌末血の目的で下大静脈を index に用いたわけではない。

質問 13) 右副腎静脈は破格が多いとのことだが、採血が適切と判断する血管造影的所見を述べよ。

(回答) 破格は右副腎静脈に多く、腎、下横隔、短肝静脈に開口することがある。画像的には、副腎実質を貫く central vein とそれに連続する被膜静脈の描出をもって判断している。

質問 14) 術中に二本の副腎静脈を確認することがあるが、実際の採血時に二本以上の描出を確認したことがあるのか。あれば、採血法に変更点が生じるのか？

(回答) 左側にて二本の副腎静脈を確認することがあったが、右側では経験がない。複数認める場合には通常の開口部をもって採血データとしている。

質問 15) 造影剤にて刺激される可能性はいかがか？

(回答) 造影剤 (非イオン性ヨード造影剤) に含まれるカルシウムや注入にて刺激されホルモン分泌が促される可能性はある。

質問 16) 造影にて確認なしに採血が行えないことは理解できるが、造影後にいくらかの時間をおいて採血を行っているのか？

(回答) 最初の採血血液 (約 1 ml 程度) には刺激によるホルモン分泌の可能性があるので捨てている。

質問 17) 腫瘍径と副腎静脈採血値の相関は？

(回答) 論文では述べていないが、腫瘍径と採血値との相関はなかった。

質問 18) 副腎皮質シンチがなされているが、uptake と採血値との相関は？

(回答) 副腎皮質シンチの uptake と採血値との相関はなかった。

質問 19) 非侵襲的検査 (CT, MRI, RI 等) が副腎腫瘍の検査として主な位置を占めていると思われる中で侵襲的な検査である副腎静脈サンプリングの位置づけはいかに？

(回答) 非侵襲的検査でも腺腫と過形成の鑑別の困難な症例もあり、今後も必要な検査法として残ると思われる。

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同等あるいはそれ以上の学力・識見を充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。