

博士論文

左副腎静脈血管解剖と
副腎静脈サンプリングにおける重要性についての検討

佐藤 裕子

博士論文

左副腎静脈血管解剖と

副腎静脈サンプリングにおける重要性についての検討

所 属 東京大学大学院 医学系研究科

生体物理医学専攻

指導教員 阿部 修 教授

申請者名 佐藤 裕子

目次

要旨	1
序文	2
方法（研究 1～3 に共通する内容）	8
研究 1 左中心静脈の長さおよび分岐形態についての血管造影による検討 .	17
目的	17
方法	18
結果	21
考察	32
研究 2 術前の造影 CT での中心静脈と支脈の描出能についての検討	38
目的	38
方法	39
結果	42
考察	43
研究 3 左中心静脈が極めて短い症例や、破格がある症例の症例集積研究 .	45
目的	45
方法	46
結果	48
考察	89
結論	99
謝辞	101
引用文献	102

要旨

副腎静脈サンプリングは原発性アルドステロン症の局在診断と治療方針を決める重要な検査であり、正確性が求められる。本研究は手技成功と採血データの解釈に重要な要素である解剖学的破格を左副腎静脈に着目して検討することを主目的とする。左副腎静脈には中心静脈が短い症例、中心静脈が定義できない症例が一定数存在し、術前造影 CT では中心静脈の長さの推定や一部の破格を把握することは困難であった。また、一部の破格がある症例での支脈を含めた採血の有用性を明らかにした。今回行った左副腎中心静脈に着目した支脈レベルでの解剖学的分類が副腎静脈サンプリングの手技および診断の正確性の向上に貢献することが期待される。

序文

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism; PA) は 1955 年に Conn によって最初に報告されたアルドステロン自律的過剰産生能を持つ副腎皮質病変による低レニン高アルドステロン血症を呈する病態である(1)。最近の報告では高血圧患者の 3-20%を占めるとされ、二次性高血圧の中で最も頻度の高い疾患と考えられている(2,3)。原発性アルドステロン症にはいくつかの病型があり、頻度が高いものとしてアルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma: APA)、特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA)、まれな病態として片側性副腎過形成 (unilateral adrenal hyperplasia: UAH)、原発性副腎過形成 (primary adrenal hyperplasia: PAH)、片側性多発性副腎皮質微小結節 (unilateral multiple adrenal micronodules: UMN)、副腎癌 (adrenocortical carcinoma: ACC)、家族性アルドステロン症 1-3 型、異所性アルドステロン産生腫瘍などがある(4)。局在分類では片側性 PA と両側性 PA に分けられ、片側性 PA の病態としてはアルドステロン産生腫瘍の頻度が最も高く、両側性の病態としては特発性アルドステロン症が多い。両側性 PA では多くの場合、薬物療法の対象となる。一方で、片側性 PA の場合には手術療法による低レニン高アルドステロン状態の解除が選択肢に挙がる。そのため、治療方針の決定には片側性か両側性かの病変の局在診断が重要とされる。日本内分泌学会や米国内分泌学会が提示するガイドラインでは PA と診断された患者のうち、外科的治療介入を希望する患者に対しては副腎静脈サンプリング(adrenal venous sampling; AVS)を行うことが推奨されている(5,6)。

経皮経静脈的カテーテルを用いた副腎静脈の血管撮影は腺腫の有無や位置を調べる目的で 1967 年に初めて報告された(7)。その後、副腎静脈内のアルドステロンやコルチゾールの分泌能を直接調べる目的で副腎静脈サンプリングが行われるようになった(8-10)。従来から行われている副腎静脈サンプリング (conventional AVS; cAVS) は経静脈的に左右副腎静脈本幹それぞれ 1 箇所から採血を行い、アルドステロンとコルチゾールの値から片側性、両側性の局在診断を行う。

一方でわれわれの施設では 2008 年より超選択的手法による副腎静脈サンプリング (segmental-selective AVS; sAVS) を試み、現在では年間約 150 例行っている(11)。sAVS は副腎静脈本幹 1 箇所のみではなく、さらに上流の左右副腎各支脈にマイクロカテーテルを入れ分けて採血を行う方法である(11,12)。cAVS ではアルドステロン過剰分泌が片側副腎由来か両側副腎由来かを診断することが可能であるが、CT で指摘可能な副腎腫瘍がアルドステロン過剰産生の責任病変と判断することは難しい。一方で sAVS は上流の複数の支脈からも採血を行うため、腫瘍近傍の採血ができ、腫瘍のホルモン産生能を調べることができる。また、cAVS で両側性病変と考えられていた症例の中には IHA だけではなく、両側アルドステロン産生腫瘍の症例が含まれており、sAVS では両者の鑑別が行えるようになった(11)。過去の論文では cAVS では両側性と判断された症例に対して、sAVS を施行したことで片側性アルドステロン産生腫瘍の局在診断が付き、外科治療介入ができたという症例が報告されている(13)。

副腎静脈サンプリングは難易度が高い検査のひとつとされる。その原因として手技的要因と内分泌学的要因が考えられる。手技的な要因として、逆行性

造影による血管描出の難しさ、カテーテル操作が呼吸変動や解剖学的な理由による影響を受け難渋する場合があること、採血検体を得るためには安定したカニューレションを要求されることなどが挙げられる。一般的にカテーテルが適切な位置にあるかを確認するために造影を行うが、経動脈的な検査では順行性造影ができるため全体像の把握が容易である。一方で静脈内では逆行性造影を行う必要があり、適切な圧をかけて造影しなければ全体像が描出されない。必要以上の圧をかけて造影した場合には静脈の破綻などにもつながる。そのため、副腎静脈の全体像を描出できるかは、術者の経験値による差が大きい。採血検体採取には一定時間安定したカニューレションが求められる。しかし、挿入角度によっては血管壁へのカテーテルの先あたりにより採血に難渋することや、副腎は横隔膜直下に位置する臓器のため、呼吸性変動による影響でカテーテルが外れてしまうことがある。加えて副腎皮質刺激ホルモン負荷条件下に検査をすすめる場合には負荷後の採血に時間制限が伴う。内分泌学的要因としてはデータの解釈の難しさが挙げられる。

今回の研究では普遍的な要因である解剖学について着目した。一般的に AVS で難しいのは右副腎静脈の選択とされる。正常解剖では右副腎静脈は下大静脈に直接流入しており、太い静脈から細い血管を選択しなければならず、難易度が高い(14)。また、右副腎静脈は副肝静脈との共通幹形成などの解剖学的変異が多く、カテーテルによる選択に難渋する場合や血管の走行によっては十分な採血が行えないこともあり、手技不成功になりやすい。そのため、過去には右副腎静脈の下大静脈への流入レベルや角度、解剖学的変異について血管撮影画像や Multi Detector-row CT を用いた詳細な検討が行われている(15)。

一方で左副腎静脈は左下横隔静脈と共通幹を形成後、左腎静脈に流入するため、一般的に 5Fr. 造影カテーテルでは比較的容易に選択できると考えられている。そのため、採血も成功しやすい。破格として、左下横隔静脈と左副腎静脈が独立して左副腎静脈に流入するもの、左副腎静脈が下大静脈に直接合流した症例などが報告されているが、右副腎静脈に比して変異の頻度が低いことが知られている(16,17)。また、近年では外科学的な観点から遺体を用いた左副腎静脈、左腎静脈、左下横隔静脈の肉眼的な解剖の検討が行われているが(18)、AVS での血管撮影画像を詳細に検討したものは 1970 年代後半から 1980 年代前半にまで遡らなければならない(16)。

左副腎静脈の正常解剖では左下横隔静脈との共通幹があるため、採血部位が問題となる。なぜなら、左下横隔静脈の発達は個人によって異なり、左下横隔静脈血の混入によって、左副腎静脈の血流は少なからず希釈されるからである。米国内分泌学会では cAVS での左副腎静脈の採血部位は左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部（すなわち共通幹）とされている（6）。これは左下横隔静脈合流部の前後で分けて採血を行った場合にアルドステロン値の絶対値に有意差があったが、cAVS の診断に主に用いるアルドステロン/コルチゾール比には有意差がないという報告を根拠としている(19)。本邦で行われている cAVS では左下横隔静脈の合流部を堺に左共通幹と左副腎静脈の 2 箇所から採血している施設が多い。

副腎静脈の支脈に着目すると、左副腎静脈には 2-3 本の支脈があり、それらが合流して左副腎静脈を形成、その後左下横隔静脈と合流する。sAVS では副腎に關与する各血管を血管撮影画像上で同定し、マイクロカテーテルを用いて

採血を行っていくが、下横隔静脈の合流部と同じ原理で各支脈合流前後でも採血データが異なってくると考えている。そのため、術者はマイクロカテーテルの先端が副腎血流のどこに位置しているかを把握し、採血を行う必要がある。本研究では左副腎中心静脈を支脈すべてが合流した血管と定義した。血管撮影上、左副腎中心静脈は ①左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部と ②最後に合流する副腎支脈と左副腎静脈合流部の間の血管になる。

sAVS の経験から、左副腎中心静脈を明確に定義した場合、支脈の合流の位置や左下横隔静脈と左副腎静脈の関係によっては中心静脈が短い症例、存在しない症例が一定数いるという仮説を立てた。また、術前造影 CT では左副腎中心静脈の長さや破格を把握することが難しいと予想された。この仮定を検証するため、過去の sAVS の血管撮影画像や術前造影 CT を後方視的に振り返った。中心静脈の有無や長さに着目した分類を行い、血管解剖の破格の把握は血管造影所見に依存することを示した。解剖学的破格のある個々の症例についての sAVS での採血結果の意義についても検討した。

研究内容の公表について

研究 1～3 については、下記雑誌にて公表済となっており、本論文での引用箇所は DOI link で引用を明記した上で、掲載している。東京大学機関レポジトリでの副論文の公開については、出版日より 12 ヶ月後（=2023 年 1 月）に、

（published version ではなく）accepted version について可能となることを出版元に確認している。

SATO, Yuko, et al. Anatomical Variations of the Left Adrenal Vein Encountered During Venous Sampling. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2022, 33.1: 71-77. e3.

方法 (研究 1~3 に共通する内容)

対象

本研究は単一施設の後向き研究である。2017 年 10 月から 2019 年 12 月の間に横浜労災病院で sAVS を行った 313 症例のうち、左副腎全摘術後で右副腎静脈サンプリングのみを行った 2 症例を除外した。残りの 311 症例(男性 143 人、女性 168 人、平均年齢 49.3 ± 11.0 歳)を研究対象とする。

本研究は、「血管撮影における副腎静脈の解剖学的バリエーションと血管解剖の相違が副腎静脈サンプリングに与える影響についての検討」として、横浜労災病院倫理委員会の承認(審査番号 31-53)を得て実施された。研究内容の詳細を横浜労災病院の Web サイトにて公開し、オプトアウトを用いて同意を得て研究を行った。

各研究の対象の選定基準・除外基準等の詳細は、各研究の「方法」にて記載する。

原発性アルドステロン症の診断基準

二次性高血圧スクリーニングで随時採血のアルドステロン/レニン比(Aldosterone to renin ratio; ARR) > 200 、血中アルドステロン濃度(Plasma aldosterone concentration; PAC) > 120 pg/mL の症例を抽出し、カプトプリル負荷試験、生理食塩水負荷試験、立位フロセミド試験、ACTH 負荷試験などの機能確認検査を行った。機能確認検査で少なくとも 1 つ以上の陽性を確認できたものを原発性アルドステロン症とした(20)。カプトプリル負荷試験では負荷 90 分後の $ARR \geq 200$ 、生理食塩水負荷試験では負荷 240 分後 $PAC \geq 60$ 、立位フロセミド試験では負荷 120 分後血漿レニン活性(plasma renin activity; PRA) ≤ 2.0 、ACTH 負荷試験では負荷後 0 分、30 分、60 分

での各採血でアルドステロンとコルチゾールの値を測り、アルドステロン/コルチゾール値 (Aldosterone/ cortisol ratio; A/C ratio) 最大値 ≥ 8.5 を陽性の基準とした(5, 14,20,21)。sAVS を行った症例では、左右腎静脈の PRA ≤ 2.0 とレニン抑制が十分にみられ、高アルドステロン値が証明されたものを最終的に原発性アルドステロン症と診断した。

また、原発性アルドステロン症の約 1 割にサブクリニカルクッシング症候群を合併すると言われている。そのため、特に CT で腫瘍が指摘されている病変では 1 mg デキサメタゾン抑制試験を行い、コルチゾール $< 1.8 \mu\text{g/dL}$ で陰性、コルチゾール $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ ではサブクリニカルクッシング症候群の合併を疑った。コルチゾール値が $1.8-5 \mu\text{g/dL}$ の場合には副腎腫瘍の存在やクッシング症候群の臨床兆候の有無、血中コルチゾールの日内変動や ACTH 分泌抑制、日内リズムの消失などを総合して判断した(22)。

CT 撮像方法と再構成方法

すべての症例で sAVS 術前に副腎腫瘍の有無や副腎静脈の合流部を確認するために、非造影または造影 CT が撮像されていた。ヘリカル CT データは 0.5mm、0.3mm 厚の軸位断像に再構成が行われた後、ワークステーション(ZiosoftXX, Osaka, Japan)に転送され、1.0mm 厚の冠状断、矢状断に再構成された。64 列のマルチデテクターCT 専用機(Aquilion 64 or Aquilion CX; Canon Medical Systems, Otawara, Japan)を用いて検査を行った。管電流は auto exposure control で決定し、管電圧 120 kV、ガントリー回転時間 0.6 秒、ピッチファクター0.64 で撮像された。造影 CT 検査では、体重あたり 2ml/kg のイオヘキソール 350mg/mL (Omnipaque 350; Daiishi Sankyo

Company, Tokyo, Japan)を静注した。注入速度は 4mL/秒とし、造影剤に対して半量の生理食塩水で後押しを行った。動脈相は臨床放射線技師が軸位断の左腎静脈に造影剤が到達した時点でスキャン開始をした。遅延相は造影剤注入開始 180 秒後に撮影した。

CT 上の副腎結節の有無については放射線科医と内分泌内科医双方の同意による決定を行った。

支脈別副腎静脈サンプリングの方法と手順(図 2、3、4)

内分泌内科医の立ち会いのもと sAVS の経験を積んだ放射線科医が手技を行った。5Fr. ショートシースを右大腿静脈に順行性に留置し、経路を確保する。システムは 5Fr. 診断用カテーテル (右:MK-1, MK-2, 左:MK-L adrenal type : HANACO MEDICAL Co., Ltd. Tokyo, Japan)、先端にスリットの加工が入った 2.0Fr. マイクロカテーテル(GoldCrest Co., Ltd. Tokyo, Japan)、0.035inch ガイドワイヤー(Radifocus; Terumo, Tokyo, Japan)、0.018inch ガイドワイヤー(AQUA V3; Cordis, Tokyo, Japan)を主に用いた。まず、副腎皮質刺激ホルモン負荷前に左副腎中心静脈、左腎静脈、右腎静脈、末梢血(主に下大静脈)、右副腎中心静脈の順に採血を行った。その後、200 µg の副腎皮質刺激ホルモンを(cosyntropin)を末梢ルートからボラスで静注し、負荷開始 30 分後より残り 50µg を 50mL 生理食塩水に合わせた溶液を 50µg/h で末梢血管から静注した。負荷開始 15-90 分の間に負荷後の採血を行った。一般的に副腎皮質刺激ホルモン負荷後は右副腎中心静脈、右副腎各支脈、左副腎中心静脈、左副腎各支脈、左副腎静脈に左下横隔静脈が合流して形成される左共通幹、末梢血(主に下大静脈)の順番で検体を採取した。検体採取前後には適切な量と圧をかけ

て手押し造影を行い、カテーテルの位置が検体採取の間に動いていないかを確認した。その後、両側腎静脈の検体を除いた全ての検体でラジオイムノアッセイ法で血漿アルドステロン濃度(PAC)、血漿コルチゾール濃度(PCC)を測定した。sAVSではマイクロカテーテルを用いて操作を行うため、通常の肘正中皮静脈からの採血よりも繊細な値が得られるという考えのもと、左右腎静脈採血を行っており、これらの検体ではレニン定量値を測定した。

支脈別副腎静脈サンプリングの結果解釈について

sAVSにおけるカテーテルの挿入成功についてはACTH負荷後の中心静脈、各支脈のPCC $>200 \mu\text{g/dl}$ 、かつこれらの値がACTH負荷後の下大静脈のPCCの値の5倍以上の値を示す場合をカテーテル挿入の成功と判断した。

局在診断に関しては副腎中心静脈に関しては、通常のcAVSの局在診断基準に用いられるLateralization index (LI)を求めた。LIはアルドステロン高値側のアルドステロン/コルチゾール比をアルドステロン低値側のアルドステロン/コルチゾール比で割った数値である(LI=[A/C比]_{高値側}/A/C比]_{低値側})。ACTH負荷前ではLI ≥ 2.0 、ACTH負荷後ではLI ≥ 4.0 をカットオフ値とした。ACTH負荷後の副腎内支脈静脈ではPACが14,000 pg/ml以上の場合と有意な上昇と判断した(12)(23)(24)。両側性にPACが14000 pg/ml以上の高値を示した場合、ほとんどのケースがIHAと考えられるが、両側性に腺腫が存在する場合や糖質コルチコイド反応性アルドステロン症などもまれではあるが鑑別に挙がり、sAVSとCTを合わせた判断を行った。また、補助的に用いられるContralateral ratioは術前局在性診断の有用性は少なく、術後の予後推定に有用とされた報告があり、今回の研究では検討しなかった(24)。

両側腎静脈からのレニン定量値では、レニン<2.0 ng/ml per h を十分なレニン抑制があると判断した。

用語「近位」と「遠位」について

sAVS では左腎静脈と左共通幹の合流部に 5Fr.親カテーテル留置後に親カテーテル内にマイクロカテーテルを挿入し、操作を行う。親カテーテルの先端を支点とすると、マイクロカテーテル先端の位置は左共通幹、左副腎中心静脈、左副腎各支脈の順で手前から奥に移動することになる。

本研究では AVS 術者のカテーテル操作の観点から、親カテーテルの先端に近い手前側を「近位」（図 5B）、奥側（左副腎支脈側）を「遠位」（図 5C）として使用する。

統計解析

統計解析は、統計ソフト JMP ソフトウェア (version 12.0.0; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

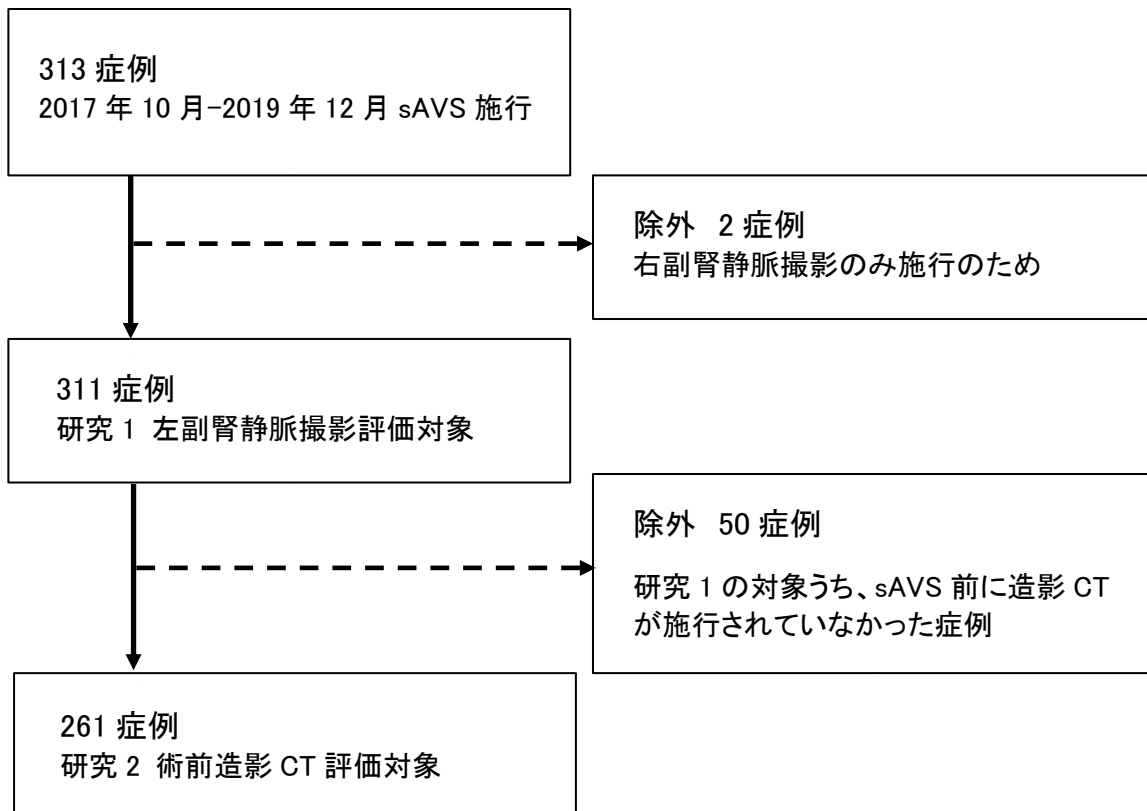


図 1 研究の対象抽出の手順 (25)

2017年10月から2019年12月にsAVS施行された全313症例のうち、左副腎全摘術後で右副腎静脈撮影のみが行われた2症例を除外し、311症例を研究1の対象とした。そのうち、術前に造影CTが行われていた261症例を研究2の対象とした。

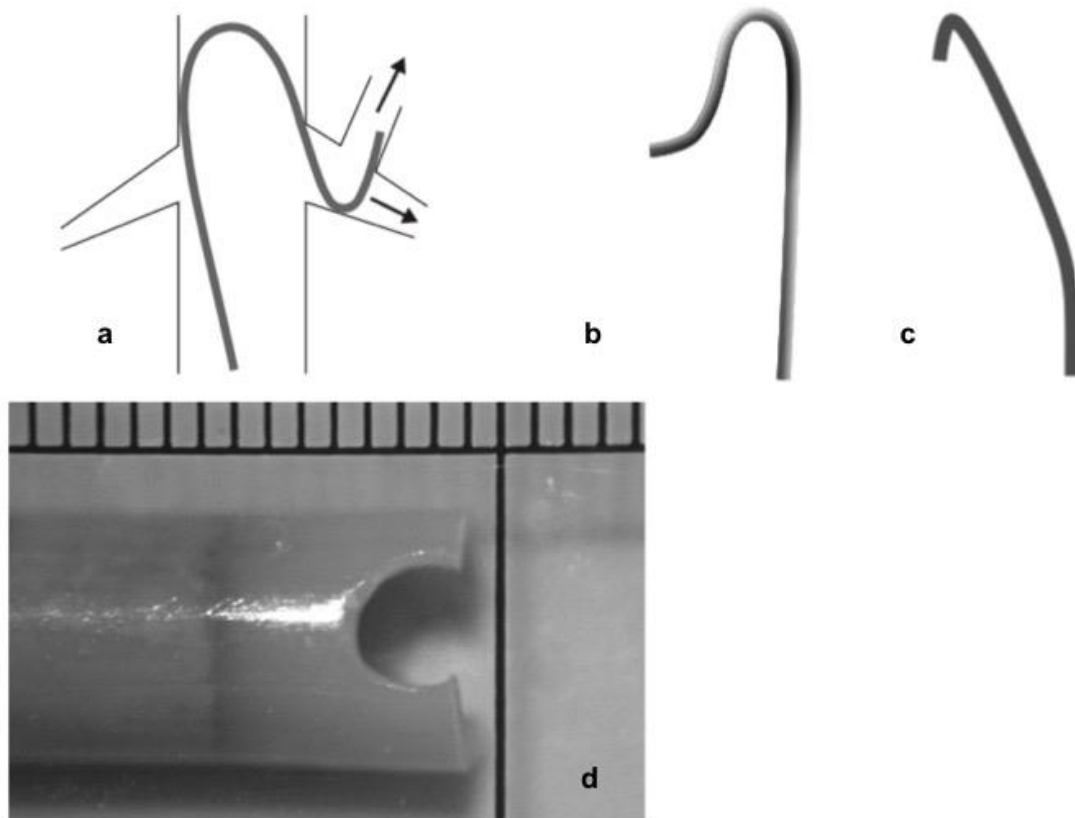


図 2 副腎静脈サンプリングで用いるカテーテル(12)(21)

- a. 5Fr. 左副腎静脈診断用カテーテル (MK-ADRENAL L)
- b. 5Fr. 右副腎静脈診断用カテーテル (MK-1) : 後ろ向き/3D 形状
- c. 5Fr. 右副腎静脈診断用カテーテル (MK-2) : 下向き
- d. 2.0Fr. マイクロカテーテル

a. MK-L 左副腎静脈診断用カテーテルは modified simmons 型カテーテルであり、1st nose 長さが 24mm である。右大腿静脈穿刺の場合、この 1st nose の部分を左総腸骨静脈に引っ掛け、0.035”ラジフォーカスガイドワイヤーを左外腸骨静脈～総大腿静脈にまで進め、カテーテルを追従させる。手前の大きなループが下大静脈下端部に位置した時点でガイドワイヤーを手前に後退させ、カテーテル全体を下大静脈方向に押し上げると simmons 型に成形できる。1st nose が左腎静脈にかかったら、ガイドワイヤーを進め手前の大きなループの径を変化させることにより、カテーテル先端が左副腎静脈(正確には左共通幹)を拾い、カテーテルを挿入することができる。

b.c. 右副腎静脈診断用カテーテルは 2 種類あり、下向きと後ろ向き立体形状を示すものがある。通常はまず後ろ向き立体形状型カテーテル (b) で第 11 胸椎レベル前後から右副腎静脈合流部を探っていく。

d. マイクロカテーテルの先端はスプリット・チップ形状になっている。採血の際に軟らかい静脈壁にカテーテルがウェッジしないように工夫されている。

(練馬光が丘病院放射線科 牧田幸三先生に許可を得て掲載)

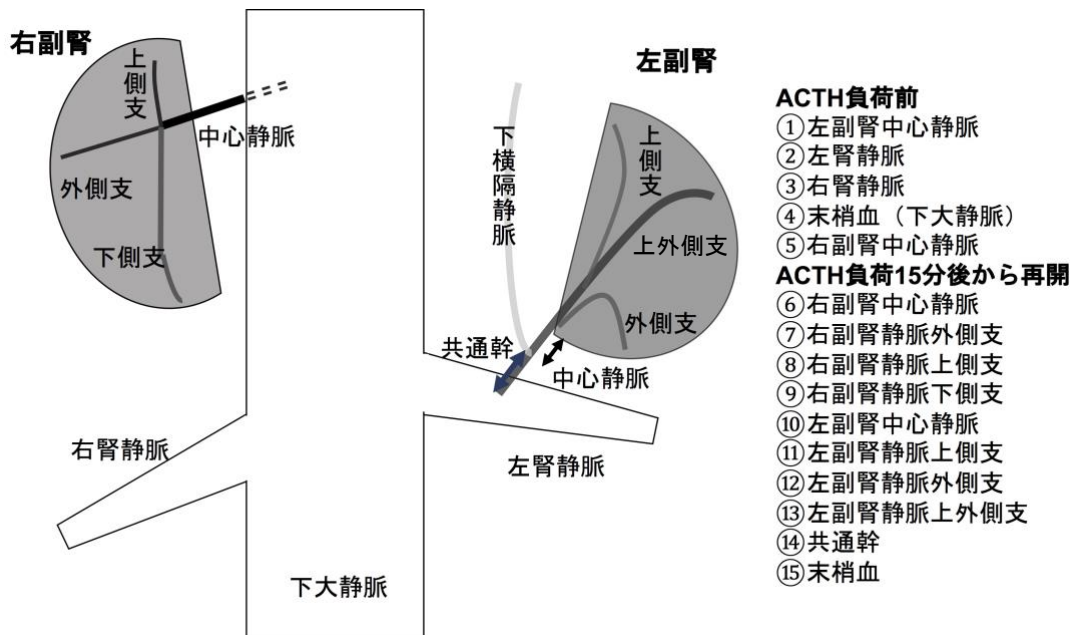


図3 支脈別副腎静脈サンプリングの採血手順の一例(12)

②③左右腎静脈は血漿レニン活性を測定、その他の検体では血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿コルチゾール濃度(PCC)を測定する。

ACTH 負荷後の⑥以降の採血は負荷 15～90 分後の間に終了させる。

⑥～⑨右副腎中心静脈と右副腎各支脈、⑩～⑬左副腎中心静脈と左副腎各支脈はそれぞれ順不動であるが、採血部位を正確に記録しておく。

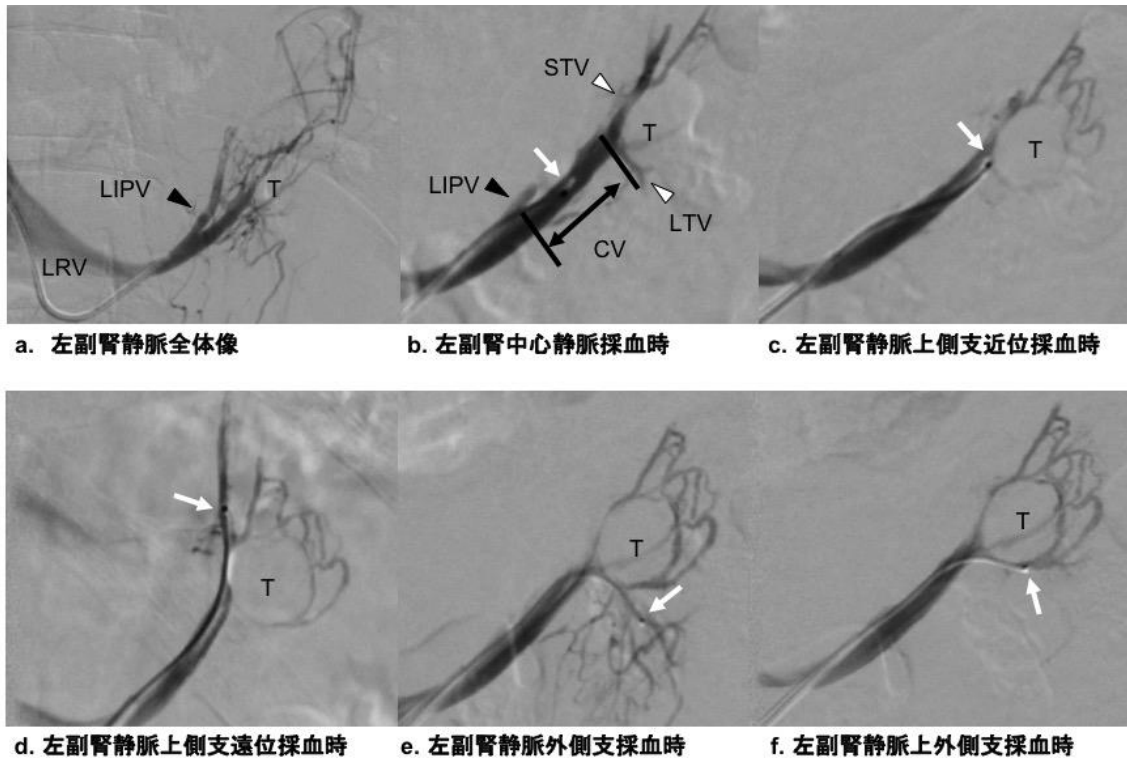


図4 支脈別副腎静脈サンプリングの実際の血管撮影画像:左副腎静脈採血

実際の sAVS での血管撮影画像を提示する。今回のテーマとする左副腎静脈の中心静脈 (central vein: CV) と各支脈の採血時の画像である。右副腎静脈の中心静脈と各支脈の血管撮影画像は提示していない。腫瘍濃染部を tumor の T として示す。CT でみえる大きさの腫瘍であれば、この症例のように腫瘍部分が血管撮影でも分かることが多い。

- a. 左副腎静脈全体像
- b. 左副腎中心静脈採血時
- c. 左副腎静脈上側支近位採血時
- d. 左副腎静脈上側支遠位採血時
- e. 左副腎静脈外側支採血時
- f. 左副腎静脈上外側支採血時

a. は共通幹に挿入された 5Fr. 造影カテーテル (親カテーテル) から逆行性造影を行っている。

b-f では親カテーテル内を通したマイクロカテーテルを移動させて中心静脈と各支脈の採血を行っている。白矢印はマイクロカテーテルの先端の位置を表す。

特に支脈レベルではカテーテル先端と腫瘍の位置関係は採血検体が腫瘍血流を含んでいるか否かを検討するために重要である。この例であれば、c と f の検体は腫瘍近傍で採血しているため、腫瘍血流を含む検体、d と e の検体は腫瘍を超えた位置で採血されているため、非腫瘍支からの検体と考える。

CV=central vein; LIPV=left inferior phrenic vein; LRV=left renal vein; LTV=lateral tributary vein; STV=superior tributary vein; T=tumor

研究1 左中心静脈の長さおよび分岐形態についての血管造影による検討

目的

左副腎静脈の解剖学的破格は右副腎静脈に比べて少なく(16)、採血の成功率も高いと考えられている。本研究では支脈すべての血流が合流した静脈を左副腎中心静脈と定義し、左下横隔静脈合流後から左腎静脈流入部までを共通幹とする。米国内分泌学会では cAVS において左副腎静脈の共通幹の位置から採血することが記載されている(6)。これは左下横隔静脈合流前後で左副腎静脈採血を行うとアルドステロン値に有意差があったが、アルドステロン/コルチゾール比には有意差がなかったことが根拠とされている(19)。cAVS での左副腎静脈採血のサンプリングエラーの原因として左下横隔静脈や左腎静脈からの血流による希釈の影響が多数報告されている。

sAVS では左副腎中心静脈と共通幹を明確に区別して採血を行っているが、cAVS では一箇所のみでしか採血を行っておらず、中心静脈の有無は局在診断の正確性に影響を与えかねない問題と推察される。また、cAVS、sAVS のいずれにおいても採血の成功や値の解釈に解剖学的視点は重要と考えられる。

研究1 では、sAVS を行った症例のうち、左副腎静脈撮影がなされている症例について、左副腎中心静脈の有無を検討する。左副腎中心静脈が定義される場合には中心静脈と共通幹のそれぞれの長さの測定、定義されない症例は破格とし、中心静脈に着目した左副腎静脈解剖の分類することを目的とする。

方法

対象症例

2017年10月から2019年12月の間に横浜労災病院でsAVSを行った313症例のうち、左副腎全摘術後で右副腎静脈サンプリングのみを行った2症例を除外した。左副腎静脈撮影が評価可能な残りの311症例(男性143人、女性168人、平均年齢 49.3 ± 11.0 歳)を研究対象とする。

血管撮影画像による左副腎静脈の解剖の評価

通常 of 血管解剖では2-3本の支脈が合流し、副腎中心静脈を形成後、左下横隔静脈が合流し、共通幹となって左腎静脈に流入する。本研究では左副腎中心静脈を支脈すべての血流が合流した静脈と定義した。左副腎中心静脈は左下横隔静脈流入部から最後に合流する副腎支脈までの間の長さを示す(図3-5)。また、共通幹の長さとは左下横隔静脈合流部から左腎静脈への合流部の間の長さとする(図3-5)。通常 of 血管解剖 of 症例については左副腎中心静脈と共通幹の長さをviewer (EV Insite ver. 3.8.0.15; PSP Ltd., Tokyo, Japan)に表示した血管撮影画像から測定した(mm)。5Fr.左副腎静脈用カテーテルのnoseの直線部分の長さ(実寸長24mm、図2-a)も同時にviewer上で測定し(mm)、各静脈測定値の補正に用いた。

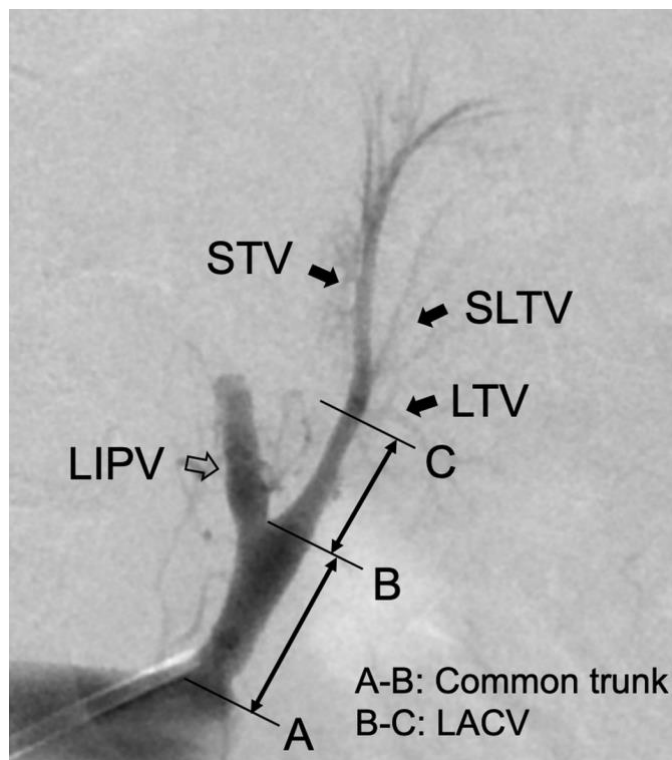


図5 正常の左副腎静脈解剖 (25)

左副腎静脈撮影では通常 2-3 本の支脈が同定できる。場所によって上側支 (STV)、上外側支 (SLTV)、外側支 (LTV) と呼ぶことが多い。一番最後に左副腎静脈に合流するのが外側支であり、中心静脈の遠位端を規定する場所である (C)。中心静脈近位端は下横隔静脈と中心静脈の合流部である (B)。

血管撮影上、A-B 間が共通幹、B-C 間が左副腎中心静脈と定義される。共通幹の長さ (A-B) と左副腎中心静脈の長さ (B-C) を計測した。

LACV=left adrenal central vein; LIPV=left inferior phrenic vein; LTV=lateral tributary vein; SLTV=superior lateral tributary vein; STV=superior tributary vein

臨床・内分泌学的評価

破格あり・なし症例に分け、身体所見や内分泌学的項目を含んだ生化学データなどを比較した。また、全 311 症例の sAVS 後の臨床診断と経過についてまとめた。

統計解析

中心静脈、共通幹のそれぞれの長さなどの連続変数は平均値±標準偏差で示した。いずれの解析においても、 $P \leq 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結果

左副腎静脈の破格

311 症例の左副腎静脈の血管造影画像を検討した結果、9 症例で左副腎中心静脈が定義できず、解剖学的破格として 4 つに分類した (図 6)。まず、左下横隔静脈と左副腎静脈の関係から 2 つに分類した (Independent LIPV と Unseparated LIPV-LAV)。その後、副腎支脈の中で最後の副腎中心静脈に合流する外側支の流入部に着目し、2 つに分類した (Proximal LTV と Aberrant tributary inflow)。

Proximal LTV は外側支が左下横隔静脈と左副腎静脈の合流点の下で流入した形態を取り、3 症例で確認できた。2 症例では、左下横隔静脈と左副腎静脈の合流点の下で単一の外側支が流入していた。もう 1 症例は 2 本の細い外側支があり、そのうちの 1 本が左下横隔静脈と左副腎静脈の合流点の下で合流していた。

Independent LIPV は、左下横隔静脈と左副腎静脈が共通幹を形成せずに独立して存在し、それぞれが左腎静脈に流入しており、2 例が該当した。

Unseparated LIPV-LAV では、左下横隔静脈と左副腎静脈が分かれておらず、太く長い共通幹を形成していた。左副腎静脈の複数の支脈が共通幹に流れ込んでいた。2 例がこのタイプに分類された。

Aberrant tributary inflow は、外側支が左副腎静脈以外の場所に流入するパターンだった。1 症例は複数の外側支があり、そのうちの 1 本が左下横隔静脈に合流していた。また、もう 1 症例は外側支が左腎静脈に直接流入していた。

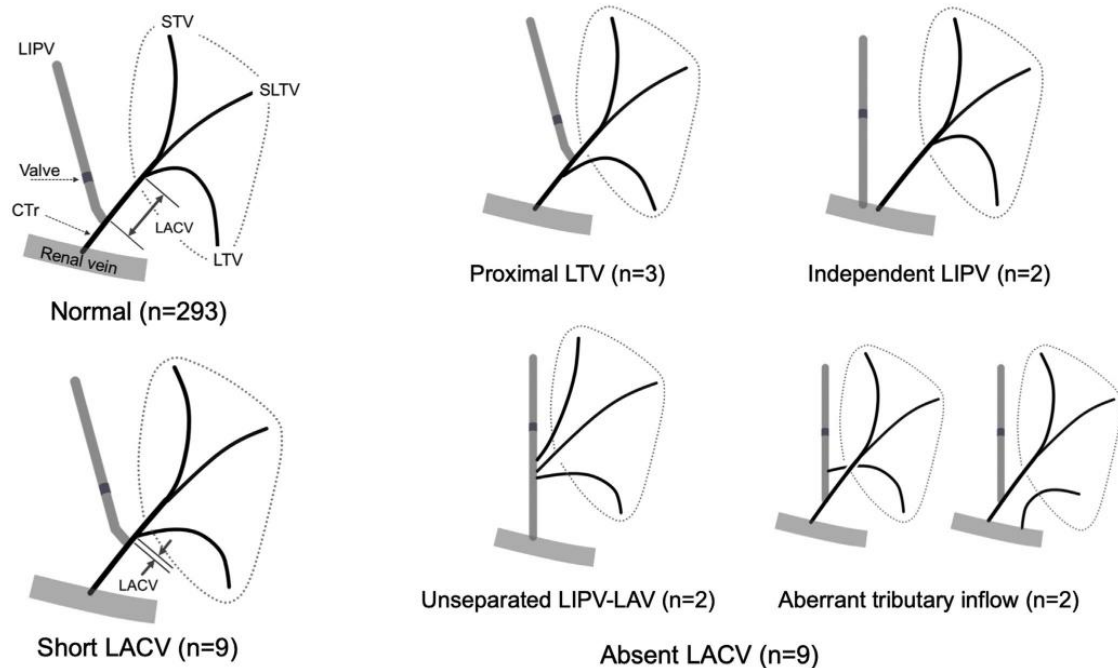


図 6 左副腎静脈と支脈レベルでの解剖学的破格のシエーマ (25)

Normal: 左下横隔静脈が左副腎中心静脈に合流し、共通幹を形成後に左腎静脈に流入する。

Short LACV: 左下横隔静脈と外側支の合流部がほぼ同時で、左副腎中心静脈の長さが 1mm 未満のもの。

Proximal LTV: 外側支の合流部が左下横隔静脈合流部よりも左腎静脈側にある。

Independent LIPV: 左下横隔静脈と左副腎静脈が共通幹を形成せず、それぞれ独立して左腎静脈に流入する。

Unseparated LIPV-LAV: 左下横隔静脈と左副腎静脈が長い共通幹を形成し、各副腎支脈が長い共通幹に流れ込む。

Aberrant tributary inflow: 一部の支脈が左副腎静脈以外に合流するもの。

CTr=common trunk; LACV=left adrenal central vein; LIPV=left inferior phrenic vein; LTV; lateral tributary vein; SLTV=superior lateral tributary vein; STV=superior tributary vein

左副腎中心静脈と共通幹の長さ

上記 9 例を除いた中心静脈が定義される症例 (n=302) について中心静脈と共通幹の長さを計測した (mm, mean \pm SD)。中心静脈の長さは平均 11.76 \pm 5.10 mm (中央値 11.5 mm)、共通幹の長さは 4.5 - 49 mm で 21.99 \pm 7.75 mm (中央値 21.5 mm) だった(図 7)。

302 症例中 9 症例で中心静脈は 1 mm 未満であり、これらは正確な左副腎中心静脈採血に影響を与える血管解剖と考え、Short LACV とし、破格の 1 タイプとして分類した (図 6)。これら 9 症例の共通幹の長さは 10.7 - 30 mm で平均 21.33 \pm 6.37 mm (median 23.7 mm) だった。

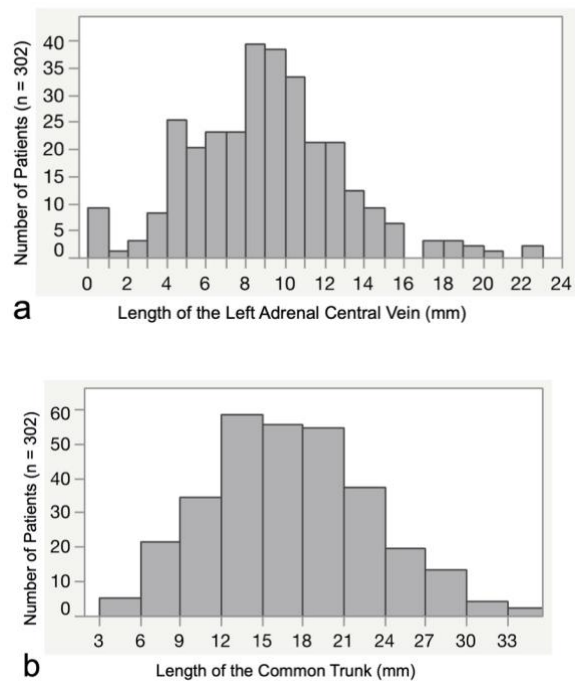


図 7 左副腎中心静脈と共通幹のヒストグラム (25)

- a. 左副腎中心静脈の長さ
- b. 共通幹の長さ

中心静脈 1mm 未満の 9 症例(図 7a)は図 6 の Short LATV に分類した。

左副腎静脈破格の有無による臨床・生化学的データ

破格の有無により、年齢、性別、体格や、バイタルデータ、生化学データなどの比較を行ったが、いずれのデータでも有意差は得られなかった（表 1）。

臨床・内分泌学的評価 (図 8)

研究 1 の対象とした 311 症例で sAVS 結果から PA 確定診断がついた症例は 283 症例であった。除外した 27 症例の内訳は左副腎静脈撮影のみ施行例 3 例、両側または片側のサブクリニカルクッシング症候群の診断になった症例が 2 症例、原発性大結節性副腎皮質過形成（primary macronodular adrenal hyperplasia: PMAH） 1 症例、PA または本態性高血圧あるいは続発性アルドステロン症が 7 症例、続発性アルドステロン症 10 症例、本態性高血圧症 3 症例、低レニン性高血圧 1 症例であった。左副腎撮影のみは右全摘術後であり、局在診断がつかないため、除外した。サブクリニカルクッシング症候群や PMAH の診断になった症例はいずれも CT で副腎腫瘍が指摘されており、sAVS での詳細な検討が行われた症例であった。低レニン性高血圧の症例は ACTH 負荷試験が陽性で sAVS となった。両腎静脈のレニンは <0.2 未満 ng/ml per h と十分に抑制されていたが、両側副腎静脈全てのアルドステロン値が低かった。その他の 20 症例は殆どの症例が術前負荷試験のいずれかで陽性のため PA が疑われていたが、両腎静脈のレニンの値が高く、抑制不十分なため、PA の診断にならなかった。一部の症例では若年者であったり、本人の希望が強く、社会的な要因で sAVS になっていた。

PA 確定 283 症例の内訳は片側性 PA が 117 症例、両側性 PA が 167 症例であった。片側性 PA は基本的には手術療法だが、病勢が弱いために薬物療法が推奨された症例が 8 症例あった。また、両側性 PA のほとんどは薬物療法の方針となったが、18 症例が手術療法が推奨された。内訳としては両側 APA が 11 症例、特発性アルドステロン症に片側 APA 合併例が 6 症例、その他が 1 症例だった。両側 APA で手術が推奨された 18 症例のうち、1 症例は両側副腎部分切除の適応、15 症例は病勢が強い方の副腎の部分切除または全摘術が検討、残り 2 症例は腫瘍増大傾向のため手術が推奨された。

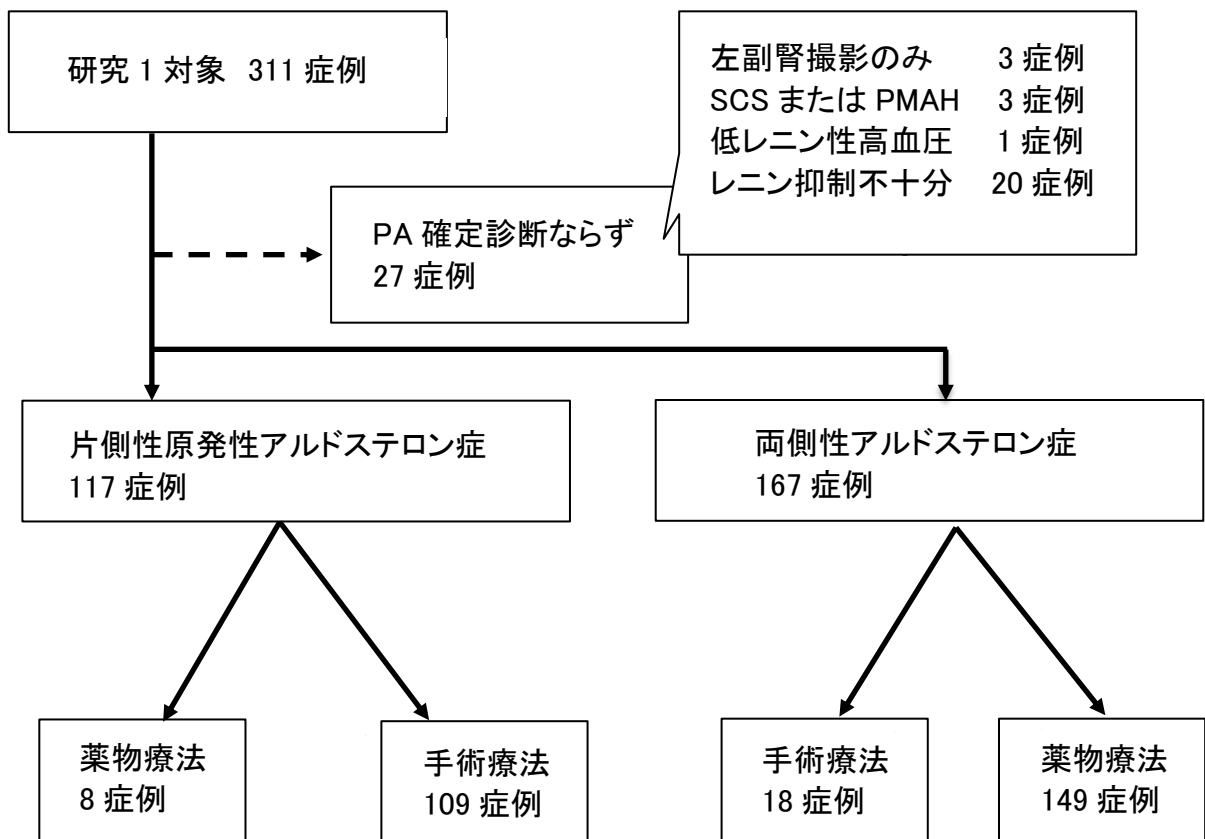
PA に対する手術適応ありと判断された 127 症例中、実際に当院で PA に対する手術を行った症例は 112 例だった。その病理診断結果を表 2 に示す。約 90% (106/111 症例)は APA だった。手術検体では全例で CYP11B2 の免疫染色が行われ、全て陽性だった。CYP11B2 は腫瘍、非腫瘍部副腎皮質を含めてアルドステロン産生細胞に特異的に発現しており(26-28)、免疫染色で陽性が確認できれば、アルドステロン産生腫瘍の確定診断となる。その他非機能腺腫 (non-function adenoma: NF) に UMN を合併した症例が 2 症例、UMN、UAH がそれぞれ 1 症例ずつあった。また、副腎癌の診断となった症例が 1 症例あった (Weiss criteria 3/9)。

112 症例のうち 28 症例は他院で経過観察されており、術後経過不明であった。術後経過が追跡可能な 83 症例中、レニン抑制解除やアルドステロン分泌過剰解除が確認され PA が改善、寛解と判断された症例が 73 症例、癌の再発がない 1 症例と明らかな改善がみられた症例が約 89.2% (74/83) だった(表 3)。

表 1 正常解剖群とは破格症例群の臨床内分泌学的評価

評価項目	正常解剖症例	破格症例	<i>p</i>
症例数	293	18	
年齢 (歳)	49.29±11.07	49.16±9.28	0.98
性別 (男性, 女性)	138,155	5,13	0.14
Body mass index	25.1±4.21	25.8±4.90	0.76
ベースライン			
血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)	272.73±350.66	214.67±113.95	0.75
血漿レニン活性 (ng/ml per h)	0.44±0.594	0.30±0.309	0.25
ARR (ng/dl per ng/ml per h)	1569.43±3305.22	1259.67±1113.41	0.37
カプトプリル負荷後 ARR (ng/dl per ng/ml per h)	1342.20±2642.58	1056.4±1261.16	0.82
収縮期血圧 (mmHg)	133.7±16.8	132.6±10.0	0.98
拡張期血圧 (mmHg)	85.1±11.78	84.7±8.44	0.88
心拍数 (beats/min.)	74.4±13.0	76.3±6.70	0.41
Na (mM)	141.6±7.80	141.4±2.11	0.12
K (mM)	3.57±0.45	3.59±0.47	0.65
Cl (mM)	106.3±2.53	106.2±1.26	0.84
クレアチニン	0.76±0.51	0.72±0.21	0.71
eGFR (ml/min. per 1.73m ²)	81.03±18.60	78.28±17.66	0.59

*P*値は対応のある *t* 検定で算出した。正常解剖症例 v. s. 破格症例で *p*<0.05 を有意差とした。



sAVS 診断	
片側 APmacroA	74 (R 35, L39)
片側 APmicroA	4 (R1, L3)
片側 APmacroA+対側 NF	10 (R9, L1)
片側 APmicroA+対側 NF	3 (R2, L1)
片側多発 APA	9 (R3, L6)
片側 APmacroA+ SCS	4 (R3, L1)
片側 UMN	3 (R3, L0)
片側 UMN+対側 NF	1 (R0, L1)
片側 APmicroA+同側 NF+対側 CPA	1(R1,L0)

sAVS 手術方針	
右全摘術	34
右部分切除	23
左全摘術	32
左部分切除	20

sAVS 診断	
両側 APmacroA	4
片側 APmacroA+対側 microA	7
右 APmicroAorSCS+左 UMN	1
IHA+片側 APmacroA	2
IHA+片側 CPA	4

sAVS 手術方針	
右全摘術	6
右全摘左部切	1
左全摘術	7
左部分切除	4

図8 sAVSによる診断結果（前ページ）

311 症例のうち、両側腎静脈採血でレニン抑制が不十分であり、PA の確定診断ができなかった症例や右副腎全摘後で局在診断ができなかった症例、サブクリニカルクッシング症候群(subclinical Cushing syndrome: SCS)の診断となった症例など計 27 症例を除外した。

sAVS で PA 確定診断となったのは 284 症例であった（片側性 117 症例、両側性 167 症例）。手術療法の適応と考えられたのは片側性 PA 117 症例のうち、108 症例、両側性 PA 167 症例のうち、18 症例だった。sAVS 診断は採血データと CT での腫瘍の有無をあわせて判断している。

CT で指摘可能な腫瘍がある場合、腫瘍部分に合致したアルドステロン上昇を認めた場合には AP macroA (aldosterone-producing macro adenoma)、CT で腫瘍が指摘できない場合にひとつの支脈にだけ限局したアルドステロン上昇がみられた場合には AP microA (aldosterone-producing micro adenoma)があると考えている。また、CT で指摘可能な腫瘍部分にアルドステロン上昇が見られない場合には非機能性腺腫 (non-functioning adenoma: NF) とした。両側びまん性上昇の場合には特発性アルドステロン症 (IHA)、片側びまん性上昇の場合には片側性副腎過形成 (unilateral adrenal hyperplasia: UAH) または片側性多発性副腎皮質微小結節 (unilateral multiple adrenal micronodules: UMN) を疑った。

図7の片側 PA の手術療法が推奨された症例の sAVS 診断での片側性病変の左右局在を左(Left: L)、右(Right: R)で示した。

AP macroA=aldosterone-producing macro adenoma; AP microA=aldosterone-producing micro adenoma; CPA=cortisol producing adenoma; IHA= idiopathic hyperaldosteronism; NF =non-functioning adenoma; PA=primary aldosteronism; PMAH =primary macronodular adrenal hyperplasia; sAVS=segmental selective adrenal venous sampling; SCS =subclinical Cushing syndrome; UAH =unilateral adrenal hyperplasia; UMN =unilateral multiple adrenal micronodules

表 2 手術症例 (n=112) の病理結果

病理診断	症例数
AP macroA	101
CYP11B2 陽性	101
AP microA	5
UMN + NF	2
UMN	1
UAH	1
ACC	1
APCC	1

アルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma: APA) のうち、CT で確認できる大きさの腫瘍 (CT 上で 5mm 以上) を AP macroA (aldosterone-producing macro adenoma)、CT で確認できず、sAVS で可能性が示唆されたものを AP microA (aldosterone-producing micro adenoma) と呼ぶ。

まれな病態として、片側性多発性副腎皮質微小結節 (unilateral multiple adrenal micronodules: UMN) を 3 症例 (うち 2 症例は非機能腺腫 non-function adenoma を合併)、片側性副腎過形成 (unilateral adrenal hyperplasia: UAH) を 1 症例認めた。副腎癌 (adrenocortical carcinoma: ACC) を 1 症例認めた。

アルドステロン産生細胞クラスター (aldosterone-producing cell cluster: APCC) は近年新たに提示された病型で CYP11B2 を高発現する被膜下細胞クラスターを認める。APCC と診断された症例は両側ともにアルドステロン過剰産生がみられたが、病勢が強かったため優位側の全摘術が施行された。

ACC=adrenocortical carcinoma; APA= aldosterone-producing adenoma; AP macroA=aldosterone-producing macro adenoma; AP microA=aldosterone-producing micro adenoma; APCC= aldosterone-producing cell cluster; UAH =unilateral adrenal hyperplasia; UMN =unilateral multiple adrenal micronodules

表 3 当院の手術症例 (n=112) の術後臨床経過

術後経過	症例数
PA 改善、寛解	73
うち HT のみが残存	(18)
PA 不変 または アルドステロン分泌過剰残存	6
対側副腎に残存病変疑い	3
癌の再発なし	1
経過不明	29

術後は紹介元の医療機関受診のために経過が辿れない症例が 29 症例あった。経過の分かる 83 症例中、レニン抑制解除やアルドステロン分泌過剰解除が確認された症例が 73 症例あった。そのうち、高血圧のみ残存している 18 症例は PA による慢性腎臓病合併の影響により高血圧が残存するものや本態性高血圧が原因と考えられており、減塩などの食事療法や運動療法、降圧剤内服などが行われている。

原発性アルドステロン症術後経過の定義は以下のようにした。

改善、寛解：低カリウム血症の改善（術前に存在する場合）およびアルドステロン/レニン比の正常化または低カリウム血症およびアルドステロン/レニン比の上昇の是正（術前と比較してベースラインの血漿アルドステロン濃度が 50%以上減少、または術後の確認試験結果が異常だが改善された場合）

不変、アルドステロン分泌過剰残存：持続的なアルドステロン/レニン比の上昇、あるいはその両方があり、術後の確認検査でアルドステロン分泌が抑制されなかった場合。

考察

左副腎中心静脈と共通幹の長さに関して

共通幹の長さは平松ら(1976)は n=134 の血管撮影画像から平均 19 mm (0.5-40mm)、日台 (1976) や Siebert ら (2017) は肉眼的解剖からそれぞれ平均 27.8mm (1.2-45mm)、平均 17.5 mm と報告している(16, 18,29)。今回の研究では平均約 22 mm (4.5-45 mm)であり、平均値、最大・最小値の幅も過去の報告とほぼ同様であった。中心静脈が定義される症例、即ち一般的な血管解剖の症例で全ての副腎支脈の血流が流入している血管に関して、その長さについて過去に報告はなかった。これは中心静脈での採血で局在診断を行う cAVS では特に重要なデータであると考えられる。本研究では平均 11.76 mm であり、長さのばらつきを認めた。AVS におけるマイクロカテーテルの使用に関しては医療コストの面から使用の有無についてが議論がある(30-32)。5Fr.左副腎静脈用カテーテル (MK-L カテーテル) は 1st nose 部分が 24 mm であり、今回の共通幹の長さからは中心静脈から正確に採血を行う際には 2.0Fr.マイクロカテーテルの使用(12,33)が必要な場合がほとんどであることが示された。

解剖学的破格の有無は年齢、性別、体格や種々のバイタルサイン、生化学データ、負荷試験のデータからは想定することはできないと考えられた。

血管撮影画像による左副腎静脈解剖分類について

左副腎中心静脈が 1 mm 未満の症例を Short LACV と名付け、破格の 1 タイプとし、既出した破格 4 タイプと通常血管解剖を含めて全部で 6 タイプに分類した。今回外側支に着目して血管解剖の分類を行ったのは、サンプリング検査

の経験上、左副腎静脈の全体像を把握するために左共通幹から撮影を行う際に外側支の合流部、即ち通常解剖であれば中心静脈の遠位端にあたる部位を同定し、中心静脈を決めることがほとんどだからである。

過去の論文で報告された血管解剖変異のうち、左副腎静脈が IVC に直接流入する症例(17)や発達した脾腎シャントが左副腎静脈を経由する症例(16)は今回の対象群では確認できなかった。一方で今回 2 症例で Unseparated LIPV-LAV を認め、このタイプの変異の報告は過去に無く、どちらも似た血管造影所見を示した。

この左副腎静脈の支脈を含めた解剖学的分類は副腎静脈サンプリングの手技の向上に役に立つと考えられる。実際のサンプリング時には最初に 5Fr.左副腎用カテーテルを共通幹にかけて造影を行うが、逆行性造影のため、適切な圧をかけて撮影しなければ、左下横隔静脈や左副腎静脈の全体像が描出されないため、ある程度の「慣れ」が必要である。逆に十分に描出された場合であっても撮像角度によっては左下横隔静脈と左副腎中心静脈以遠の血管が重なり、特に血管が太く発達し血流豊富な症例では、共通幹、左副腎中心静脈、下横隔静脈の分離、同定を瞬時に行うことが難しい。支脈の破格を含めて左副腎静脈の全体像がどのように得られるかを提示したことで、術者に具体的なイメージを持たせ、カテーテル操作の工夫に役立てることができると期待する。

副腎静脈サンプリング前には腫瘍の有無や血管解剖の把握のために CT を撮影している(15,34)。この術前 CT で中心静脈の長さや破格の有無について事前に把握可能であれば、手技時間の短縮や採血の正確性に寄与できる可能性が考えられた。

支脈別副腎静脈サンプリングの結果とその後の臨床経過について

副腎静脈サンプリングは手術希望のある原発性アルドステロン症と診断された患者に対して局在診断をつけるために行われる検査である。基本的には薬物治療でも経過観察可能な症例に対して行う検査であり、被ばくや手技に伴う合併症による不利益を考慮する必要がある。また、採血結果の過大評価により、誤って健側副腎摘出術を行ってしまうことは、医療の本質である **do not harm** の観点からも絶対に避けなければならない。確実に片側性、両側性の診断をつける必要がある。

支脈別副腎静脈サンプリングは ACTH 負荷前は左右副腎中心静脈と末梢血の PAC、PCC を測定し、左右腎静脈では PRA を測定する。左右腎静脈の PRA でレニン抑制が不十分な場合には sAVS 後に原発性アルドステロン症の診断を外れる。今回の対称群では 20 症例がレニン抑制不十分と判断された。ACTH 負荷後は左右副腎中心静脈の他に、それぞれの支脈をできる限り採血し、副腎全体のアルドステロンマッピングを行うことで片側性、両側性の診断はもとより、更なる細かな病型診断を行っている。例えば、一般的な cAVS では片側性なら手術療法、両側性なら薬物療法だが、sAVS の場合は両側性であっても両側 APA の診断で両側副腎部分切除術が検討されることがある(35)。

今回対象とした 311 症例のうち、実際に当院で手術し、経過観察されている症例は約 89.2% (74/83 症例) で明らかな改善がみられ、残りの 9 症例でも対側病変残存によるアルドステロン高値残存が 3 症例、現状維持が 6 症例と、明らかな増悪の経過を示した症例はなく、sAVS での局在診断の過大評価は起こりにくいと考えられる。

副腎静脈サンプリングの方法については、ACTH 負荷の有無についての議論(21,36-38)や副腎からのホルモン分泌に波があり、左右同時にそれぞれの副腎中心静脈で複数回の採血をする必要があると考えているグループもあり(39-41)、最終的な結論はついていない。sAVS では左右同時に副腎中心静脈から採血を行う方法を sAVS で行うことはカテーテル操作上困難であり、その代わり時間的なホルモン分泌能の違いを支脈を含め多くの部位で細かく採血することで補完している。優位性についての判断は今回の研究ではできないが、少なくとも sAVS で局在診断し治療介入を行った症例で判断を大きく誤った症例がなかったことを明示しておく。

本研究で 18/311 症例と少なくない頻度で左副腎静脈の破格が同定された。cAVS で 1 箇所から採血を行う場合、今回提示した破格症例では採血部位をどこにするかは重要な問題である。その観点からも共通幹と左副腎中心静脈をはっきりと分けて検討したことに意義があると考ええる。

支脈別副腎静脈サンプリングの医療資源について

ここで sAVS が施行可能な施設や医療コストについて示しておく。日本インターベンショナルラジオロジー学会による調査では、cAVS を「副腎静脈本幹」、sAVS を「副腎静脈本幹中心静脈および支脈」とそれぞれ呼び、件数の調査を行っている。日本インターベンショナルラジオロジー学会上の「副腎本幹中心静脈」とは本研究の副腎中心静脈と同義語である。2021 年 1 年間の全国での登録手技数は、cAVS は 735 件、sAVS は 456 件となっており、sAVS は難易度が高いため、cAVS に比して少なくなっている(42)。十分な経験を有する施

設での施行が望ましいが、同調査によれば、年間 20 件以上 sAVS を施行している施設は全国で 6 施設に過ぎない（2021 年）。また同調査では、手技にかかる時間は、cAVS では 1.89 時間、sAVS では 2.18 時間となっている（同調査 2021 年）。

外科系学会社会保険委員会連合による推計では、副腎静脈サンプリングにかかる費用（人件費、医療機器費用、検査室利用料等の合計）は、「中心静脈のみ (=cAVS)」の場合、125,293 円、「中心静脈および支脈(sAVS)」の場合、183,108 円と推計されている(43)。一方で、現行制度では、cAVS、sAVS いずれにおいても、保険請求上の手技料は、4800 点となっている（D419-5「副腎静脈サンプリング」）。保険請求上は、カテーテルの種類、挿入回数によらず一連として算定することになっており、透視、造影剤注入手技、造影剤使用撮影及びエックス線診断の費用は、全て所定点数に含まれる。したがってマイクロカテーテルとマイクロガイドワイヤーの使用が必須である sAVS においても、現行の制度では、これらの材料にかかる費用は保険償還対象となっておらず、病院負担での使用とせざるを得ない。マイクロカテーテルとマイクロガイドワイヤーの価格は、2020 年の保険償還価格ベースで、それぞれ、37,900 円、13,700 円である。

研究 1 の限界

まず、単一施設の後向き研究であることが挙げられる。左右副腎中心静脈からの同時複数回採血は行えていない。また、複数人の術者が手押しで逆行性静脈造影を行っているため、術者間による造影の程度の違いやすべての支脈が

描出されていない可能性が残る。外科的観点からは重要と考えられる被膜支や導出静脈、後腹膜静脈との吻合支などの副腎内から副腎外に走行する血管の解剖については、煩雑になるため言及していないが、今後検討する必要があると考えている。

研究 1 の結語

18/311 (5.8%)と少なくない頻度で左副腎中心静脈が 1 mm 未満か定義されない症例がいることを示し、中心静脈の長さや左副腎静脈外側支の位置関係から血管解剖分類を行った。これらの血管解剖を理解することで AVS における採血部位の正確性の向上につながると考えられる。

研究 2 術前の造影 CT での中心静脈と支脈の描出能についての検討

目的

AVS 前の術前造影 CT 検査については右副腎静脈の下大静脈合流部の高さや流入角度についての検討や大腿静脈～下大静脈～腎静脈の血管解剖破格の有無の把握、右大腿動静脈の位置関係の把握などに有用と考えられている。

研究 1 で示した左副腎静脈の破格や左副腎中心静脈の長さについて術前造影 CT で把握可能であれば術前検討ができ、手技の向上や所要時間の短縮につながると考えられる。

sAVS の経験上、術前造影 CT で中心静脈の長さや破格について同定することは困難と予想されたため、研究 2 では術前造影 CT での中心静脈と支脈の描出能について検討することを目的とする。

方法

対象

2017年10月から2019年12月の間に横浜労災病院でsAVSを行い、左副腎静脈撮影が評価可能な311症例（中心静脈あり302症例、中心静脈なし9症例）のうち、術前造影CT thin sliceが撮像されていなかった50症例（中心静脈あり49症例、中心静脈なし1症例）を除外した。中心静脈なし症例で除外された1症例は、2本の細い外側支があり、そのうちの1本が左下横隔静脈と左副腎中心静脈の合流部より下に流入していた症例だった。

CT 撮像方法

造影CT撮影方法は既出の撮像法と同様である。

造影CTでの左副腎静脈解剖破格の検出率の解析

1mm厚の軸位断像または冠状断像で① 左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部（中心静脈の近位端）、② 最後に合流する支脈と左副腎静脈の合流部（中心静脈の遠位端）を血管撮影所見を盲検化した状態で2名の放射線科医により独立に評価した。静脈は副腎実質、動脈、周囲脂肪組織と判別可能な造影増強効果を有する管状または線状の構造物と定義した。評価者が静脈を検出できると判断した場合は、CT画像に①、②のポイントが分かるように矢印で示したものをそれぞれ独立して保存し、2人の評価者間の一致を確認するために使用した。2人の評価者間で意見の相違があった場合は、3人目の十分な経験を積ん

だ放射線科医の判断を最終的なものとした。CT で静脈解剖が検出できた症例について CT 画像と血管撮影画像の一致を評価した。

統計解析

造影 CT での静脈の検出能に関する観察者間の一致率を Cohen's Kappa 係数で算出した。Cohen's Kappa 係数 < 0.4 を poor、 ≥ 0.4 かつ < 0.6 を moderate、 ≥ 0.6 かつ < 0.8 を good、 ≥ 0.8 を excellent とした。

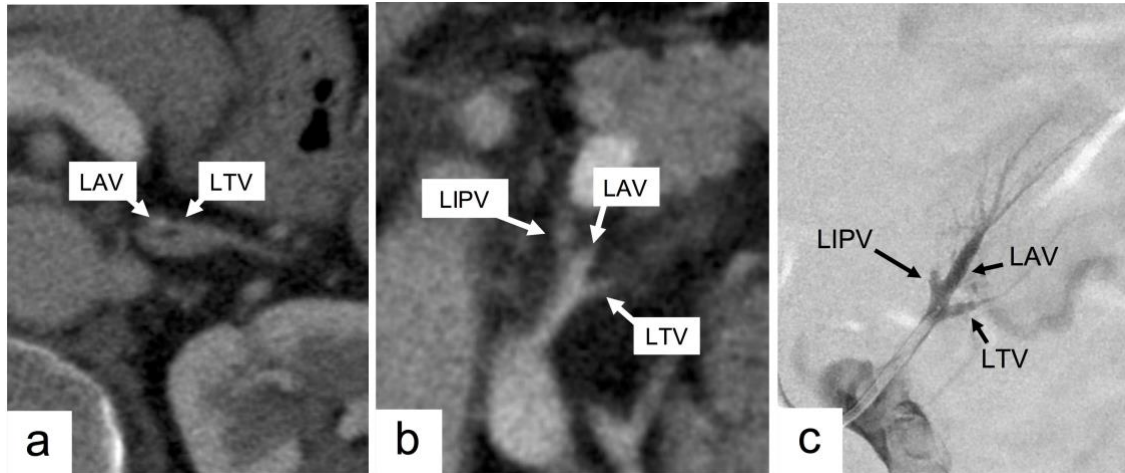


図9 造影CTでのLIPV、LCAV合流部とLAV、LTV合流部の同定方法 (25)

- a. 軸位断像でのLAV、LTV合流部
- b. 冠状断像でのLIPV、LCAV合流部とLAV、LTV合流部
- c. 当該症例の血管撮影像

LAV=left adrenal vein; LIPV=left inferior phrenic vein; LTV; lateral tributary vein;

左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部が中心静脈の近位端①、外側支と左副腎静脈の合流部が中心静脈の遠位端②を規定するため、これら2つの合流ポイントが術前造影CTで同定可能かを検討した。

図9-aでは左副腎静脈(LAV)と外側支(LTV)の合流部②が同定できる。

図9-bでは上述した左副腎静脈(LAV)と外側支(LTV)の合流部②に加えて左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部が同定できる。

結果

造影 CT での左副腎静脈解剖の検出能

術前造影 CT thin slice が確認できた n=261 のうち、① 左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部（中心静脈の近位端）は 251/261 症例(96.1%)、② 最後に合流する支脈と左副腎静脈の合流部（中心静脈の遠位端）は 2/261 症例(0.8%)で検出可能であった。2 評価者間での一致率はそれぞれ ① 左下横隔静脈と左副腎静脈の合流部（中心静脈の近位端）は 0.818 (excellent)、② 最後に合流する支脈と左副腎静脈の合流部（中心静脈の遠位端）は 0.798 (good)であり、両評価項目ともに良好な一致率を得た。

中心静脈がある症例 n=253 のうち、CT の軸位断または冠状断で左副腎中心静脈から共通幹が確認できる症例はほぼ 100%であった (252/253、99.6%)。しかし、左副腎静脈の支脈が同定された症例はなかった (0/261, 0%)。

破格がある症例 n=8 に関しては、左下横隔静脈と左副腎静脈がそれぞれ独立して存在する (図 6、independent LIPV) 2 症例では術前 CT で破格を把握することが可能であった。興味深いことに、1 本の太い外側支が左下横隔静脈と左副腎中心静脈の合流部より下に流入していた (図 6、Proximal LTV) 2 症例ではどちらも外側支の合流部が確認可能であった。しかし、下横隔静脈と外側支の流入部の頭尾方向の位置関係までは把握できなかった。残り症例では術前 CT のみでは血管解剖の破格を指摘することは困難であった。

考察

LAVC の近位端は高い確率で同定できたが、遠位端の同定は困難であった。よって LACV の長さを術前に推定することは造影 CT では難しいと考えられ、LACV の長さを把握するためには血管撮影所見が必要であった。解剖学的変異については術前造影 CT により、Independent-LIPV type の 2 例は左腎静脈に LIPV と左副腎静脈が別々に合流していることが確認できた。また、Proximal LTV type 2 例ではともに外側支と左副腎静脈への合流部を確認することができた。2 症例とも外側支と左副腎静脈の合流部が副腎外にあったため、脂肪との組織コントラストにより同定が可能だった。症例数が少ないものの、外側支合流部が確認できた症例を Proximal LTV type と判断できる可能性が考えられた。これらのサブタイプの患者では、造影 CT が AVS 手術の計画に役立つと考えられる。

造影 CT を用いて支脈を同定することが難しいのは、副腎の血管構造に起因すると考えられる。これまでの顕微鏡的研究(40,41)により、副腎には被膜下、皮質下、髓質領域に複数の層の静脈叢があり、副腎動脈はこれらの静脈叢を介して皮質と髓質に同時に血液を供給していることが明らかになっている。造影 CT での強調は血流の進行に依存するため、支流静脈の造影は髓質の造影に埋もれてしまい、CT 画像上は組織コントラストが得られず、副腎実質と静脈の分離は困難である。逆に、静脈造影は静脈に直接造影剤を逆行性に注入するため、静脈全体が描出できると考えられた。例外として、Proximal LTV type の解剖学的変異を有する 2 名の患者では、外側支脈と LACV の合流

点が副腎実質の外側に位置していたため、支脈と後腹膜脂肪の間にコントラストが得られ、造影 CT で検出することができたと考えられる。

研究 2 の限界

64 列 Multi detector-row CT で撮影を行っていることである。副腎静脈の支脈が可視化できる造影 CT のプロトコールについて調べた先行研究はなかった。超高精製 CT や dual-energy CT などの最新機器を用いた撮影での画像評価について検討していく必要がある。

研究 2 の結語

術前造影 CT では左副腎中心静脈の遠位端が同定困難だったため、左副腎中心静脈の長さを把握することは困難だった。破格のある症例のうち Independent-LIPV は同定でき、Proximal LTV も同定できる可能性があった。その他の破格は同定できなかった。

研究 3 左中心静脈が極めて短い症例や、破格がある症例の症例集積研究

目的

研究 1 は血管撮影画像所見から左副腎中心静脈に着目した解剖学的分類を行った。本研究では研究 1 で中心静脈が 1 mm 未満だった症例、破格がある症例、計 18 症例について各症例の詳細について提示することを主目的とする。破格あり症例の実際の血管解剖画像の提示は過去にはなく、今後の副腎静脈サンプリングの役に立つと考えられる。

sAVS の結果と評価、臨床経過を提示し、支脈解剖の理解が実際の副腎静脈サンプリング与える影響について検討する。

方法

対象

2017年10月から2019年12月の間に横浜労災病院でsAVSを行い、左副腎静脈撮影が評価可能な残りの311症例（男性143人、女性168人、平均年齢 49.3 ± 11.0 歳）のうち、左副腎中心静脈が定義できなかった9症例と左副腎中心静脈の長さが1mm未満であった9症例の計18症例を対象とした。

左副腎中心静脈が定義されなかった9症例については各症例のsAVSの採血データとその解釈、sAVS前後の臨床経過について提示する。

左副腎中心静脈が1mm未満の9症例については採血データを示し、局在診断や副腎腫瘍の有無について分類して提示する。

CT撮像と画像再構成方法

CT撮像方法および各パラメーターは研究1と同様である。

支脈別副腎静脈サンプリングの方法と手順

前述した支脈別副腎静脈サンプリングの方法と同様である。支脈の採血部位、本数に関しては症例ごとに異なるため、各症例ごとに記載する。

支脈別副腎静脈サンプリングのデータ解釈

局在診断に関しては主に副腎中心静脈に関しては、通常のcAVSの局在診断基準に用いられるLateralization index (LI)を求めた。LIはアルドステロン高値側のアルドステロン/コルチゾール比をアルドステロン低値側のアルドステロン/コルチゾール比で

割った数値である($LI = [A/C \text{ 比}]_{\text{高値側}} / A/C \text{ 比}]_{\text{低値側}}$)。ACTH 負荷前では $LI \geq 2.0$ 、ACTH 負荷後では $LI \geq 4.0$ をカットオフ値とした。ACTH 負荷後の副腎内支脈静脈では PAC が 14,000 pg/ml 以上の場合と有意な上昇と判断した(12)(23)(24)。PAC 14,000 pg/ml をカットオフ値としたのは北本らが両側性、片側性それぞれのサブタイプに分類して中心静脈と支脈のアルドステロン値を副腎皮質内アルドステロン活性マッピングとして検討した際に 14,000 pg/ml が基準値となっていたからである。

結果

解剖学的破格を認めた 9 症例の画像所見と臨床経過

【症例 1】 55 歳女性 Proximal LTV type (図 10、表 4)

[sAVS 前臨床経過]

4 年前に頭痛を契機に高血圧 (SBP 180 mmHg 以上) を指摘され、2 年前に低カリウム血症が見つかった。他院の精査の結果 $ARR > 200$ と原発性アルドステロン症が疑われ、当院に紹介になった。

[術前内分泌学的検査結果]

生理食塩水負荷試験、カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、ACTH 負荷試験でいずれも陽性であり、PA の診断となった。

1 mg デキサメタゾン負荷試験では ACTH は抑制されたが、コルチゾールの抑制が $1.8\text{-}3.0 \mu\text{g/dL}$ であり抑制不十分であったが、コルチゾールの日内変動は保たれており、CRH 負荷試験での ACTH の値は正常であったことから積極的にサブクリニカルクッシング症候群の合併を疑わなかった。

[術前造影 CT] 右副腎に約 20 mm の結節を認めた。

[sAVS の画像所見と採血結果]

右副腎静脈撮影では外側支脈の遠位に腫瘍濃染を認め、CT で指摘された病変と考えられた。左副腎静脈撮影では外側支が 1 本で、下横隔静脈の合流部よりも下側で合流しており、中心静脈が定義できなかった。そのため、通常のコルチゾールの PAC の値は測定できなかった。共通幹、外側支、上側支の PAC の値はそれぞれ $4,680 \text{ pg/mL}$, $4,660 \text{ pg/mL}$, $4,130 \text{ pg/mL}$, $4,060 \text{ pg/mL}$ であった。一方、右副腎中心静脈では $15,400 \text{ pg/mL}$ 、腫瘍濃染を認めた外側支で

90,300 pg/mL と著明高値であった。この結果から右片側性診断で右副腎結節が AP macroA と考えられた。右副腎切除が推奨された。

[sAVS 後臨床経過]

泌尿器科で右副腎部分切除術が施行された。CYP11B2 陽性の cortical adenoma の病理診断となり、右 AP macroA の確定診断となった。術後 1 年の検査でアルドステロン値の低下とレニン抑制の解除されており、PA は治癒していると考えられた。術後 3 年で血圧 130/75 mmHg であり、採血データでもレニン抑制解除、アルドステロン過剰分泌は消失し、生化学的・臨床的治癒が得られている。残存する高血圧に対してかかりつけクリニックからアムロジピン 5 mg が処方されている。

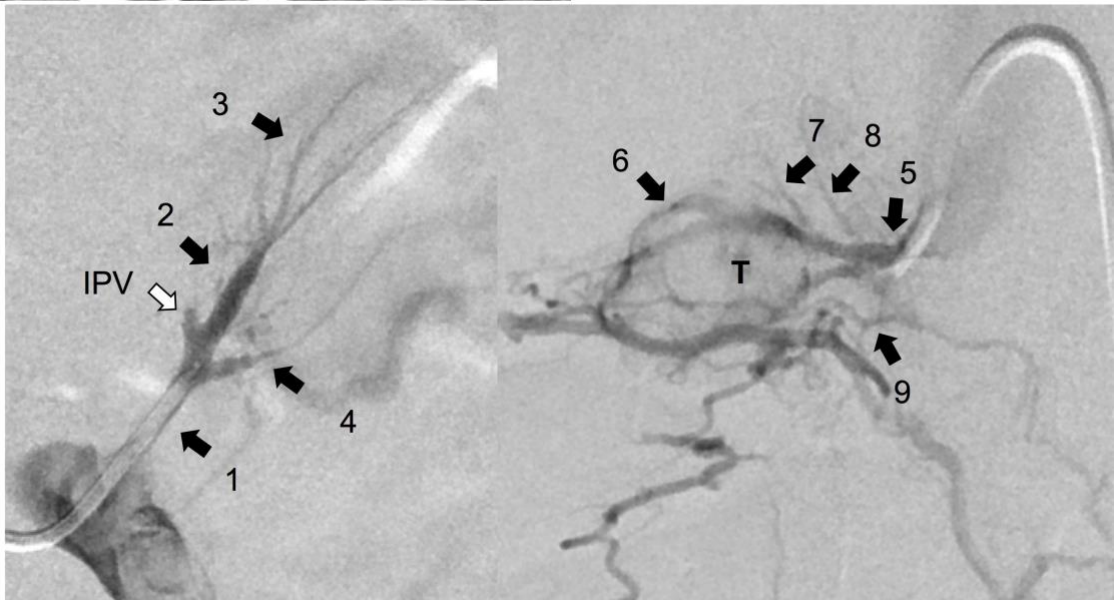


図 10 症例 1 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

術前造影 CT では右副腎に約 20 mm の低吸収結節を認めた。

左副腎静脈撮影では外側支が下横隔静脈合流部より近位で合流していることが分かる。右副腎静脈撮影では腫瘍濃染が確認できた（腫瘍濃染辺縁を矢頭、中心部を腫瘍、Tumor の T として提示）。

表 4 症例 1、Proximal LTV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 1	55/F	Proximal LTV			PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比
ACTH 負荷前	左副腎静脈または共通幹				1710	390	4.4
	右副腎 CV				26600	69	385.5
	IVC				357	16	22.3
ACTH 負荷後	左共通幹			1	4680	510	9.2
	支脈	左上側近位		2	4130	540	7.6
		左上側遠位		3	4060	520	7.8
		左外側		4	4660	472	9.9
		右副腎 CV			5	15400	344
	支脈	右外側	腫瘍支	6	90300	520	173.7
		右外側上		7	5260	620	8.5
		右上側		8	11500	590	19.5
		右下側		9	10400	291	35.7
IVC				731	26.3	27.8	
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)				右片側 (LI=88.0)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)				右片側 (LI=4.9)			
sAVS 局在診断				右片側		右 APmacroA	

【症例 2】 54 歳女性 Proximal LTV type (図 11、表 5)

[sAVS 前臨床経過]

2 年前の健康診断で 180/120 mmHg と高血圧を指摘された。かかりつけクリニックでの二次性高血圧精査で PAC の上昇は認めなかったが、レニン抑制が見つかったため、原発性アルドステロン症が疑われ、紹介受診となった。

[術前内分泌学的検査結果]

生理食塩水負荷試験、カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、ACTH 負荷試験でいずれも陽性であり、PA の診断となった。1 mg デキサメタゾン抑制試験は実施されなかった。

[術前造影 CT] 左副腎に 15 mm の結節を認めた。

[sAVS の画像所見と採血結果]

左副腎静脈撮影では、左外側支が左下横隔静脈よりも尾側で合流しており中心静脈がないパターンであった。また、腫瘍濃染ははっきりしなかったが CT で左副腎の外側寄りに腫瘍が確認できたことから、外側支の関与が疑われた。

s AVS の結果、両側性に PAC は上昇していた。腫瘍からの血流を受けていると考えられた左外側支の値は基準値を超えていなかった。このため、IHA + 左非機能腺腫 (non-functioning adenoma: NF) の診断で薬物療法が推奨された。

[sAVS 後臨床経過]

薬物療法の方針でエプレレノン 100 mg 内服が開始された。近医で経過観察されており、その後の詳細不明である。

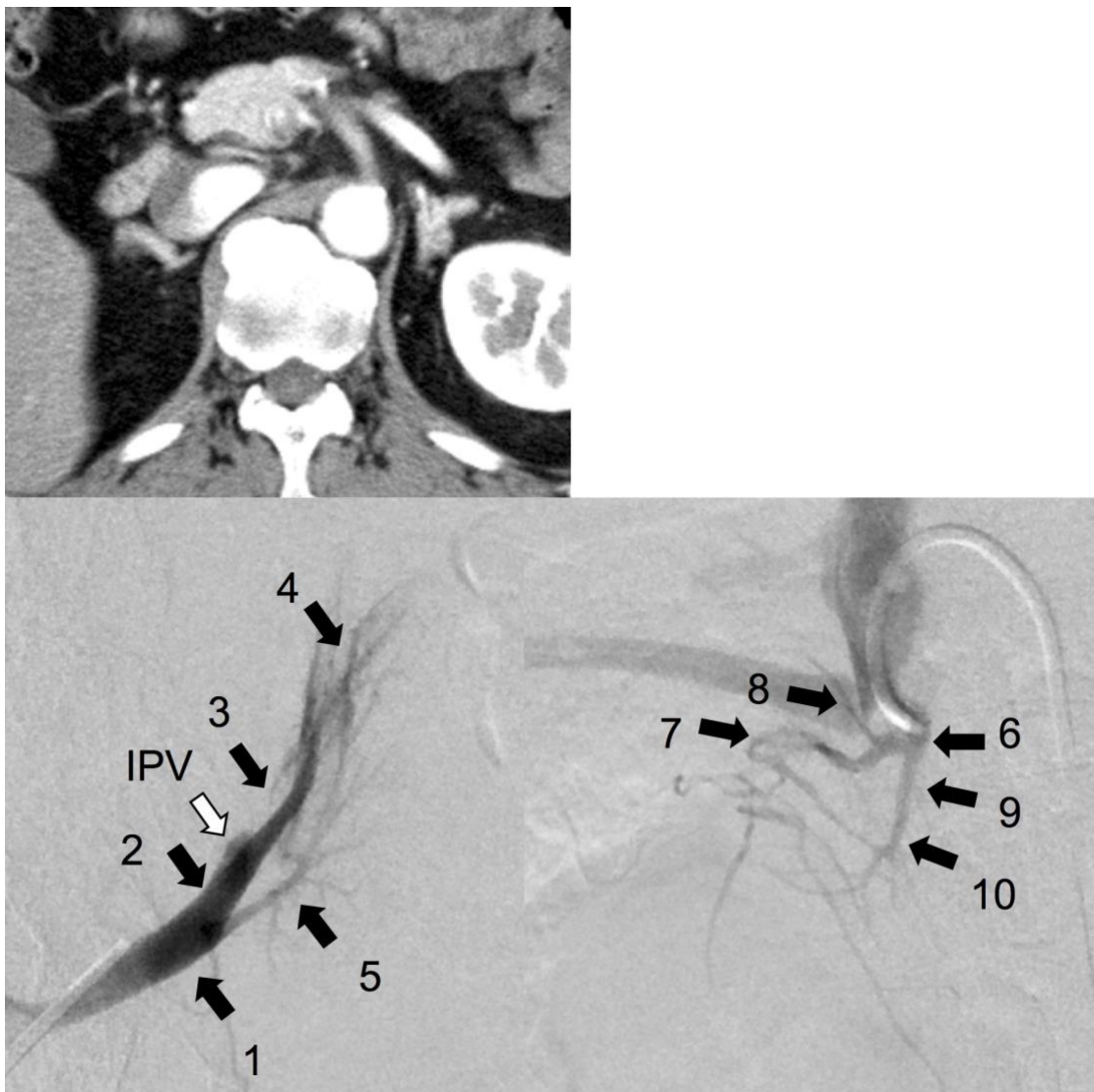


図 11 症例 2 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

術前造影 CT では左副腎に約 15 mm の低吸収結節を認めた。

左副腎静脈撮影では外側支が下横隔静脈合流部より近位で合流していることが分かる。

表 5 症例 2、Proximal LTV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 2	54/F	Proximal LTV		PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比
ACTH 負荷前	左副腎静脈または共通幹			2510	105	23.9
	右副腎 CV			1710	99.5	17.2
	IVC			146	8.7	16.8
ACTH 負荷後	左共通幹		1	13400	1563	8.6
	支脈	左上側近位	2	13900	1526	9.1
		左上側中間	3	14600	1551	9.4
		左上側遠位	4	4370	435	10.0
		左外側	腫瘍支疑い	5	9300	1745
	右副腎 CV		6	29200	1723	16.9
	支脈	右外側	7	13400	2013	6.7
		右上側	8	23200	1348	17.2
		右下側近位	9	19600	1792	10.9
		右下側遠位	10	19900	1894	10.5
IVC			268	29	9.2	
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)			両側 (LI=0.7)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)			両側 (LI=2.0)			
sAVS 局在診断			両側 IHA+左 NF			

【症例 3】 32 歳女性 Proximal LTV type (図 12、表 6)

[sAVS 前臨床経過]

特に自覚症状のない PA 疑いの 32 歳女性だった。高血圧の家族歴があり、2 年前の健康診断で低カリウム血症を伴う高血圧を指摘され、薬物療法が開始となった。4 剤以上の降圧薬を内服するもコントロール不良であり、低カリウム血症も顕在化してきたため、精査目的で紹介受診となった。

[術前内分泌学的検査結果]

カプトプリル負荷試験は陰性だった。生食負荷試験、フロセミド負荷試験、ACTH 負荷試験が陽性であり、PA と診断された。

コルチゾールの日内変動は保たれており、1 mg デキサメタゾン負荷試験では ACTH、コルチゾールともに正常に抑制されており、サブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 両側副腎に結節、腫瘤は確認できなかった。

[sAVS の画像所見と採血結果]

s AVS では左副腎静脈外側支を 2 本認め、うち 1 本が下横隔静脈との合流部よりも下側に合流していた。実際には下側の外側支から採血は行われておらず、もう 1 本の外側支と下横隔静脈の合流部の間が中心静脈として採血されていた。両側性に PAC 上昇を認め、IHA の診断で薬物療法が推奨された。

[sAVS 後臨床経過]

内服薬をドキサゾシン 2 mg+アムロジピン 10 mg からエプレレノン 100 mg+アムロジピン 2.5 mg に変更して紹介元のかかりつけクリニックで経過観察されている。

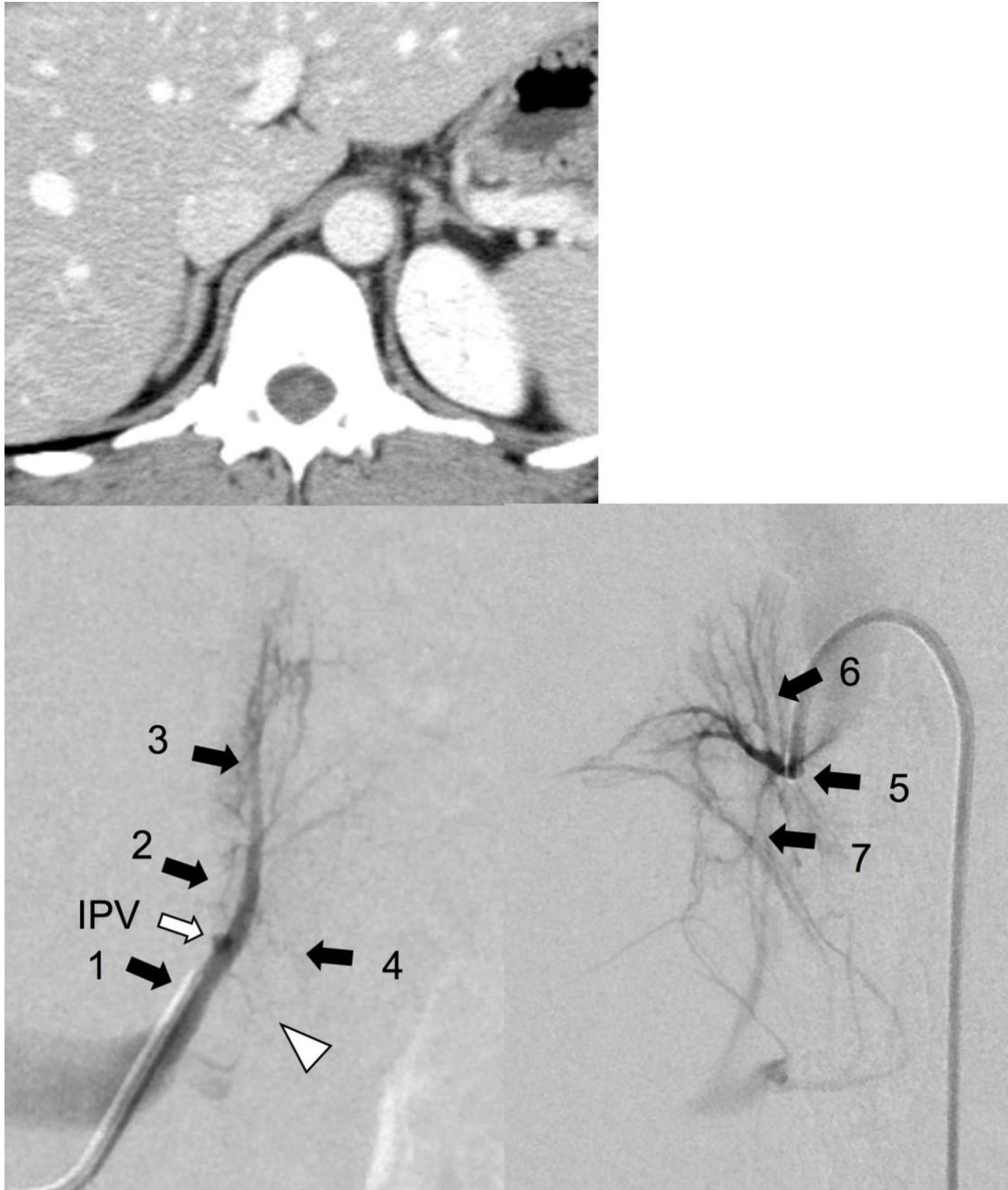


図 12 症例 3 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

術前造影 CT では副腎に結節性/腫瘍性病変は指摘できなかった。

左副腎静脈撮影では外側支が複数あり、そのうちの一本が下横隔静脈合流部より近位で合流していることが分かる（白抜け矢頭）。

表 6 症例 3、Proximal LTV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 3	32/F	Proximal LTV		PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比
ACTH 負荷前	左副腎静脈または共通幹			9300	900	10.3
	右副腎 CV			9270	1065	8.7
	IVC			177	18.3	9.7
ACTH 負荷後	左共通幹		1	22000	1384	15.9
	支脈	左上側近位	2	23800	1495	15.9
		左上側遠位	3	27900	1534	18.2
		左外側	4	15400	1189	13.0
		右副腎 CV		5	27800	1604
			5	27400	1623	16.9
	支脈	右上側	6	28900	1690	17.1
右外側		7	30500	1643	18.6	
IVC			420	37.2	11.3	
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)			両側 (LI=0.8)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)			両側 (LI=1.1)			
sAVS 局在診断			両側 IHA			

【症例 4】 62 歳女性 independent LIPV type (図 13、表 7)

[sAVS 前臨床経過]

10 年前にふらつきを契機に高血圧と診断され、降圧薬内服が開始された。2 年前に人間ドックの胸腹骨盤 CT で左副腎腫瘍が指摘されていた。前医で原発性アルドステロン症の診断で cAVS が施行されたが、採血データ上、右副腎静脈へのカテーテル挿入に失敗しており、局在診断の確定診断ができなかった。再度 AVS が必要と考えられ、当院に紹介となった。150cm、84kg、BMI 37.3 と 3 度肥満があり、3 剤以上の降圧薬内服でコントロール不良、40 歳以下の発症、K 低値と難治性 PA の条件が揃っていた。

[術前内分泌学的検査結果]

生理食塩水負荷試験、カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、ACTH 負荷試験のすべてで陽性であり、PA と考えられた。コルチゾールの日内変動は保たれており、ACTH の分泌は正常、1 mg デキサメタゾン負荷試験では ACTH、コルチゾールともに正常に抑制されており、サブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 左副腎に 15 mm の腫瘍を指摘された。

[sAVS の画像所見と採血結果]

静脈撮影では左副腎静脈と左下横隔静脈は別々に左腎静脈に合流していた。左副腎静脈撮影で腫瘍濃染は見えなかったが、CT での腫瘍の位置から、左副腎静脈上側支と左下横隔静脈に腫瘍支の一部が流入していると考えた。

sAVSの結果、左下横隔静脈のアルドステロン値が最大になり、サンプリング時に予想した通り、左下横隔静脈に腫瘍血流が流入していると考えられた。左 APmacroA の診断となった。

[sAVS 後臨床経過]

泌尿器科で左副腎部分切除術が施行され、CYP11B2 陽性の cortical adenoma の診断だった。術後、アムロジピンの内服が終了となった。アルドステロン分泌も改善した。しかし2度肥満や脂質異常症などがあり、引き続き体重や血圧の管理が必要とされている。術後1年以降は近医での経過観察となった。

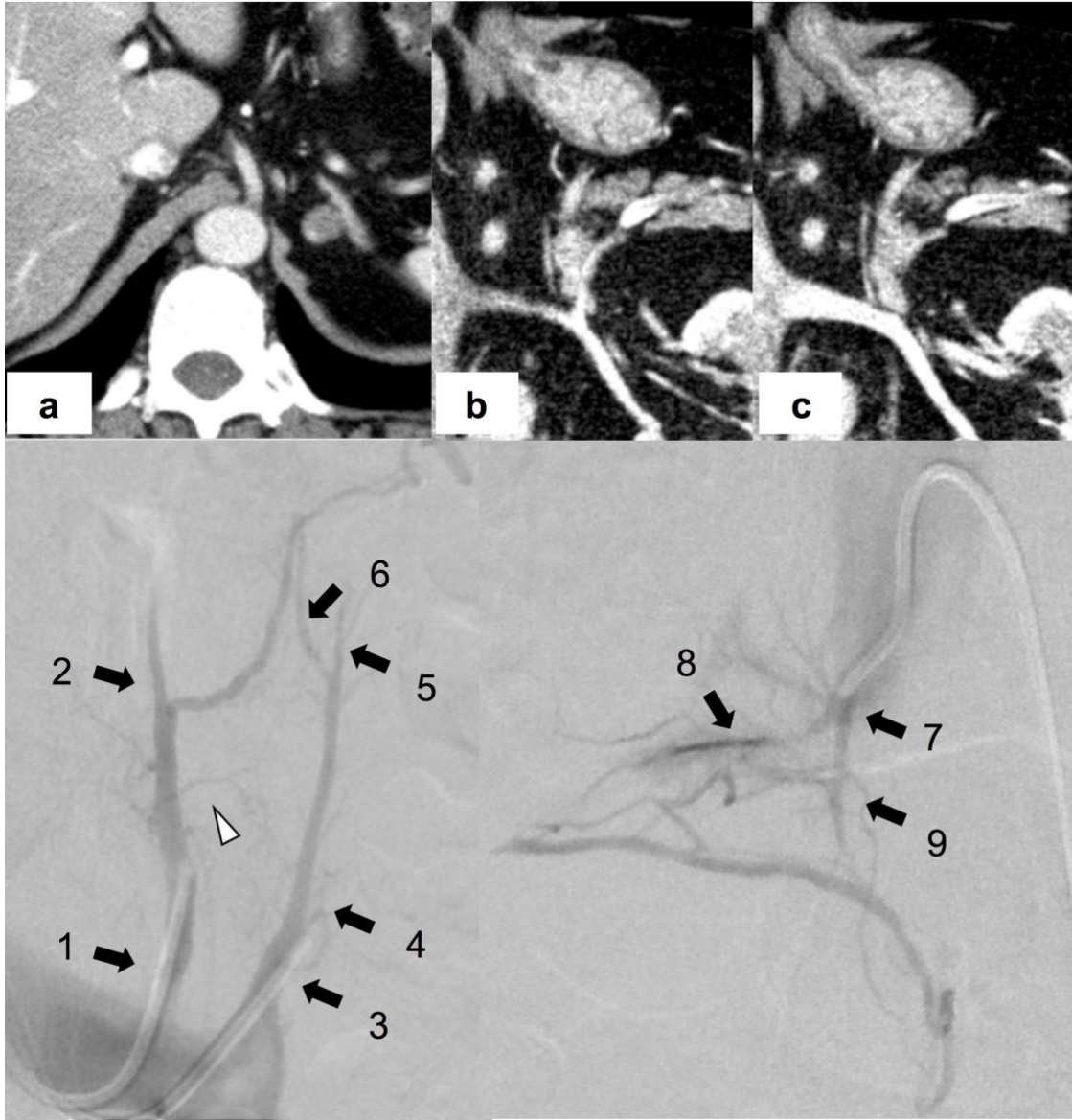


図 13 症例 4 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

術前造影 CT では左副腎内側に低吸収結節を認めた (a)。左副腎静脈と左下横隔静脈がそれぞれ独立して左腎静脈に流入していることが確認できる (b、c)。

左血管撮影画像は全体像がわかりやすいように左下横隔静脈と左副腎静脈撮影を重ねて提示している。

表 7 症例 4、Independent LIPV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 4	62/F	Independent LIPV			PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比	
ACTH 負荷前	左副腎本幹				4870	21.5	226.5	
	右副腎 CV				504	15.1	33.4	
	IVC				317	12	26.4	
ACTH 負荷後	LIPV 近位			1	90500	314	288.2	
	LIPV 遠位		腫瘍支	2	187691	590	318.1	
	左副腎本幹			3	31600	809	39.1	
	支脈	左外側			4	2050	1123	1.8
		左上側近位			5	2440	702	3.5
		左上側遠位		腫瘍支	6	14700	703	20.9
	右副腎 CV			7	5030	1091	4.6	
	支脈	右外側			8	2600	818	3.2
		右下側			9	3470	1256	2.8
	IVC				1230	39.2	31.4	
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)					左片側 (LI=6.8)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)					左片側 (LI=8.5)			
sAVS 局在診断					左片側	左 APmacroA		

【症例 5】 50 歳女性 independent LIPV type (図 14、表 8)

[sAVS 前臨床経過]

5 年前の子宮全摘術時に高血圧を指摘された。1 度肥満があり (BMI 24.3)、栄養指導や塩分制限が行われていた。血液検査で低カリウム血症 (K 3.7)、ARR \geq 200 (PAC 192.6 pg/mL, PRA 0.2 ng/mL/hr) であり、PA が疑われたため、当院に入院となった。

[術前内分泌学的検査結果]

生食負荷試験は陰性だったが、カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、ACTH 負荷試験では陽性で PA の診断となった。コルチゾール日内変動は保たれており、1 mg デキサメタゾン負荷試験では ACTH とコルチゾールの抑制を認め、サブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 左副腎基部に 5 mm の結節を認めた。左下横隔静脈と左副腎静脈が独立して存在し、それぞれ左腎静脈に合流していた。

[sAVS の画像所見と採血結果]

s AVS では左副腎静脈を選択造影を行ったが、はっきりとした腫瘍濃染は認めなかった。また、左下横隔静脈の選択撮影は行わなかった。両側びまん性に PAC \geq 14000 pg/mL と上昇を認めたため、IHA + 左非機能腺腫の診断となった。

[sAVS 後臨床経過]

両側性のため、薬物療法の方針でエサキセレノン 5 mg+アムロジピン 5 mg で治療開始となった。レニン抑制が解除され、血圧コントロール良好である。

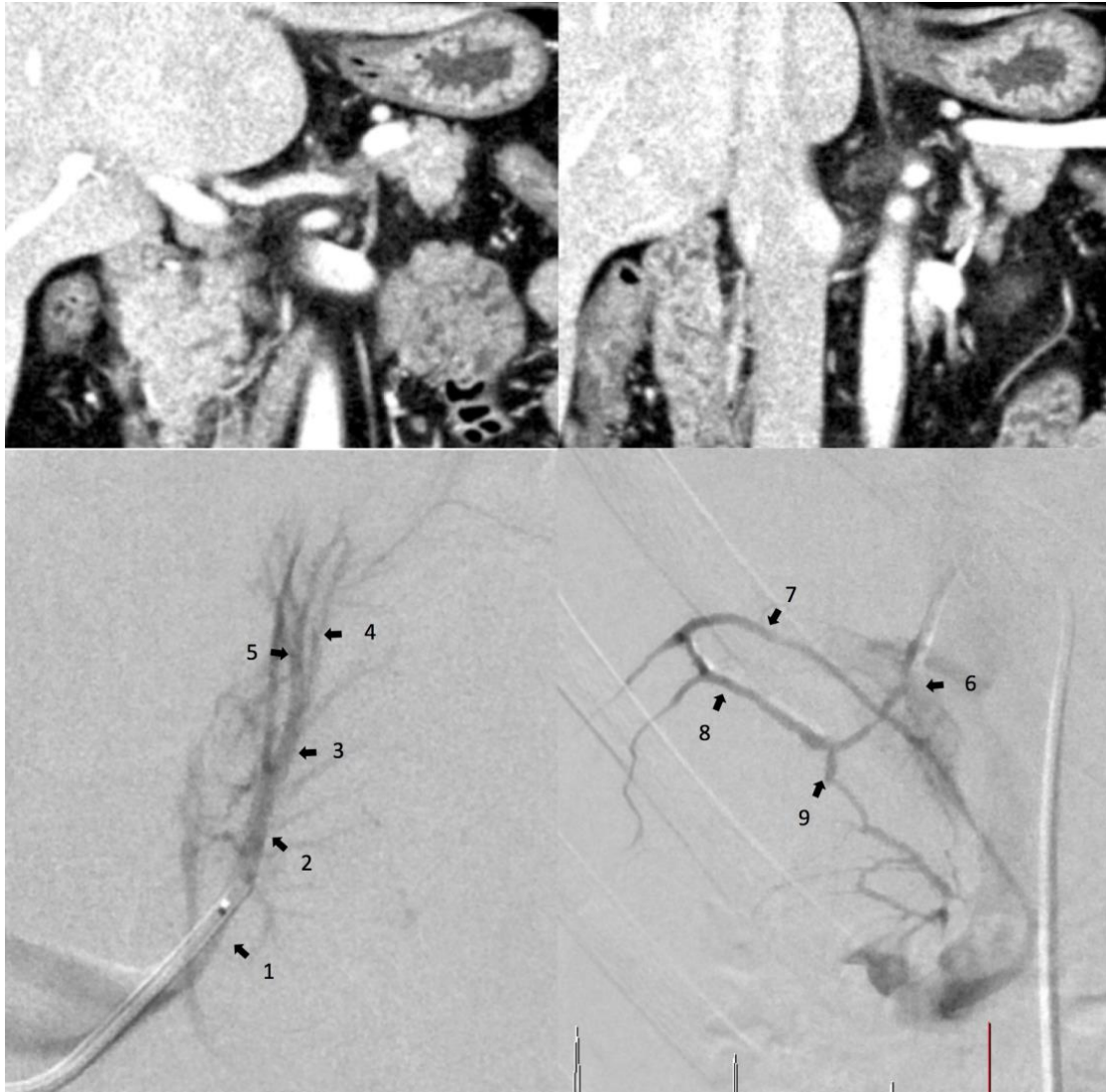


図 14 症例 5 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

術前造影 CT では左副腎静脈と左下横隔静脈がそれぞれ独立して左腎静脈に流入していることが確認できる。

左下横隔静脈選択は行っておらず、左副腎静脈撮影と右副腎静脈撮影を提示する。

表 8 症例 5、Independent LIPV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 5	50/F	Independent LIPV		PAC (pg/mL)	PCC (μ g/dL)	A/C 比
ACTH 負荷前	左副腎本幹			9820	96.8	101.4
	右副腎 CV			3890	34.7	112.1
	IVC			361	5	72.2
ACTH 負荷後	左副腎本幹		1	21900	1433	15.3
	支脈	左上側近位	2	17400	1969	8.8
		左上側遠位	3	19600	1898	10.3
		左上外側	4	18100	1757	10.3
		左上内側	5	17900	1851	9.7
		右副腎 CV		6	34300	1382
	支脈	右上側	7	31300	1025	30.5
		右外側	8	51700	1549	33.4
		右下側	9	32200	1288	25.0
	IVC			792	41.9	18.9
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)			両側 (LI=1.1)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)			両側 (LI=1.6)			
sAVS 局在診断			両側 IHA+左 NF			

【症例 6】 43 歳女性 Unseparated LIPV-LAV type (図 15、表 9)

[sAVS 前臨床経過]

2 年前から高血圧 (180/120 mmHg) に対して薬物治療を行っていたが、挙児希望があり内服を自己中断していた。高血圧が増悪したため、かかりつけクリニックで検査を行い、レニン抑制は不十分であったが、生食負荷試験やカプトプリル負荷試験では陽性であり、PA の診断になった。

[術前内分泌学的検査結果]

生食負荷試験とカプトプリル負荷試験で陽性であった。立位フロセミド負荷試験や ACTH 負荷試験では陽性条件を満たさなかった。コルチゾールの日内変動は保たれていなかった。1 mg デキサメタゾン負荷試験では ACTH、コルチゾールともに正常に抑制されており、サブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 左副腎に 9 mm の結節が指摘されていた。

[sAVS の画像所見と採血結果]

左副腎静脈と左下横隔静脈は分離せず、太い左共通幹を形成し、上側支と外側支が直接流入していた。CT では左副腎結節があると考えられていたが、腫瘍濃染ははっきりしなかった。左副腎外側支の選択は可能であり、複数箇所
で採血を行った。両側ともにびまん性のアルドステロン過剰産生を認め、IHA
の診断となった。

[sAVS 後臨床経過]

妊娠を希望されたため、内服薬をアムロジピンからアダラートに変更し、近
医で経過観察されている。

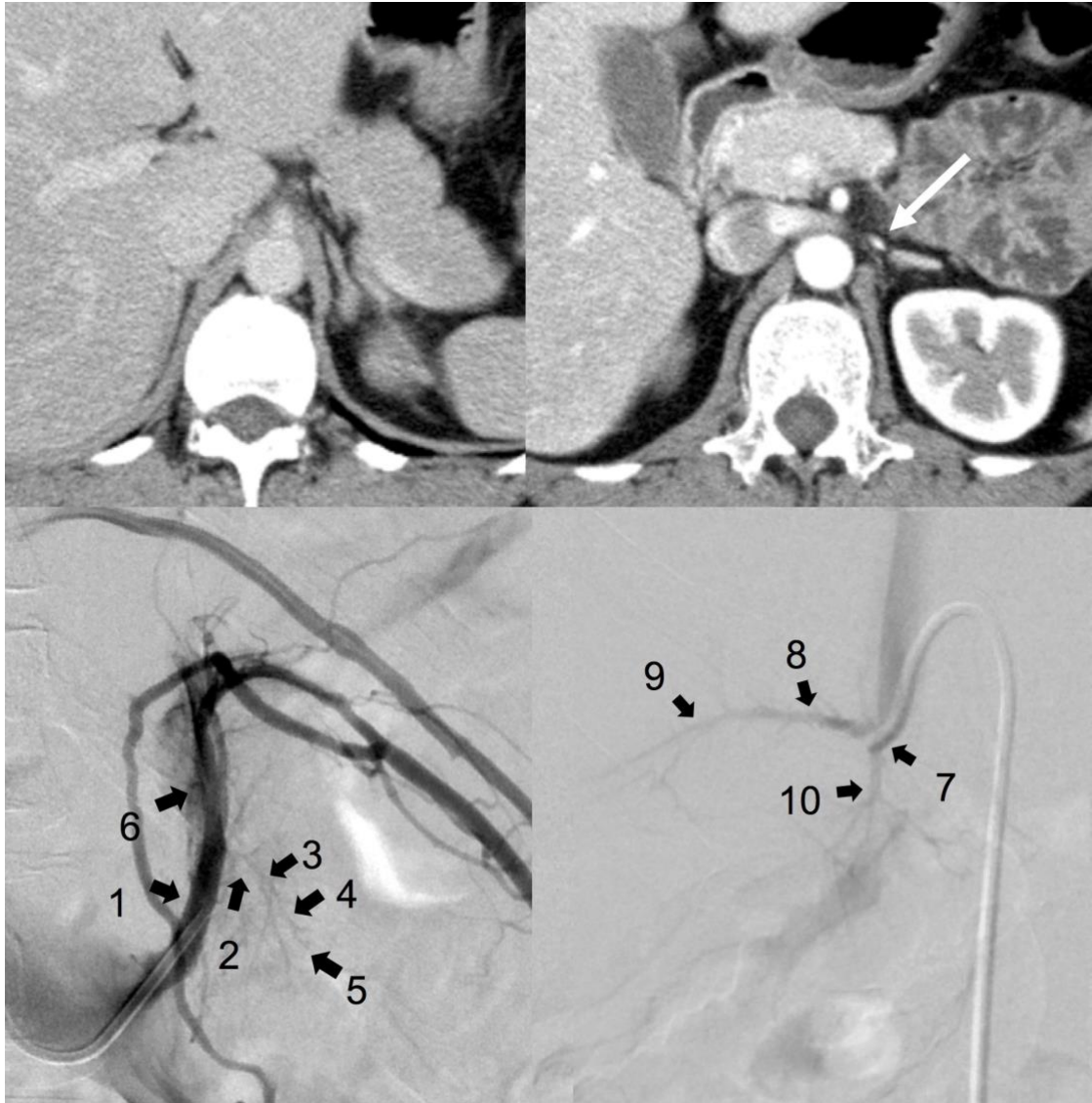


図 15 症例 6 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

左共通幹が太く発達し、左下横隔静脈と左副腎静脈が分離できない。術前 CT では左共通幹と左腎静脈合流部が通常通りにみえる（右上、白矢印）。正常左副腎静脈解剖と比較すると見え方が大きく異なるが、支脈の流入の仕方は副腎静脈に合致する。

表 9 症例 6、Unseparated LIPV-LAV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 6	43/F	Unseparated LIPV-LAV		PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比
ACTH 負荷前	左共通幹			399	69	5.8
	右副腎 CV			622	38.6	16.1
	IVC			122	25.1	4.9
ACTH 負荷後	左共通幹		1	6300	341	18.5
	支脈	左外側基部	2	16000	821	19.5
		左外側近位	3	13200	781	16.9
		左外側遠位	4	14700	1006	14.6
		左外側最遠位	5	11800	905	13.0
		左上側	6	11700	830	14.1
	右副腎 CV		7	17900	579	30.9
	支脈	右外側近位	8	27200	762	35.7
		右外側遠位	9	18800	712	26.4
		右下側	10	8680	670	13.0
	IVC			268	29	9.2
ACTH 負荷前	cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)			右片側 (LI=2.8)		
ACTH 負荷後	cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)			両側 (LI=1.7)		
sAVS 局在診断				両側	IHA	

【症例 7】 54 歳女性 Unseparated LIPV-LAV type (図 16、表 10)

[sAVS 前臨床経過]

20 代から高血圧 (SBP 150-180 mmHg) が指摘されていたが無治療だった。11 年前に高血圧に対する治療開始するも自己中断していた。1 年前に頭痛を主訴に前医受診時に二次性高血圧の精査を行い、ARR 高値、カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、生食負荷試験、迅速 ACTH 負荷試験のいずれも陽性で原発性アルドステロン症と診断された。CT では右副腎外側に 16mm の結節を認めた。前医の AVS ではカテーテル挿入失敗したため、再度 AVS を行う目的で入院した。

[術前内分泌学的検査結果]

カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、生理食塩水負荷試験、迅速 ACTH 負荷試験いずれも陽性だった。コルチゾール日内変動は正常、ACTH の基礎値に抑制は見られず、1 mg デキサメタゾン負荷試験では ACTH、コルチゾールともに正常に抑制されており、サブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 右副腎に 16 mm の結節が指摘されていた。

[sAVS の画像所見と採血結果]

術前 CT では左腎静脈から通常の左共通幹と思われる合流点を認め、通常解剖と予想していたが、実際に静脈撮影を行うと、発達した左下横隔静脈に左副腎静脈の支脈が複数合流していると考えられた。その他にも左腎静脈を探ったが左副腎静脈と考えられる血管は見つからなかった。マイクロカテーテル操作で左副腎静脈の支脈と考えられる血管を選択することが困難であっ

た。そのため、各支脈合流部を意識して ACTH 負荷後は共通幹の遠位～近位を細かく採血した。

右副腎静脈撮影では腫瘍濃染が観察されたため、各支脈と中心静脈から採血を行った。左副腎支脈の採血はできなかったが、右副腎の中心静脈と腫瘍支でアルドステロンの過剰産生を認め、右副腎全摘の方針となった。

[sAVS 後臨床経過]

泌尿器科で右副腎全摘術が施行され、病理診断では CYP11B2 陽性の cortical adenoma であった。術後血圧は SBP 140 mmHg と著明に改善し、降圧薬内服が終了になった。本態性高血圧の残存と考えられ、減塩の指導がなされている。入院中に甲状腺機能亢進症が見つかり、経過観察されている。



図 16 症例 7 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位

左共通幹が太く発達し、左下横隔静脈と左副腎静脈が分離できない。正常左副腎静脈解剖と比較すると見え方が大きく異なり、図 15 の左共通幹像と類似している。尚、術前造影 CT では通常の血管解剖との区別が困難であった。

表 10 症例 7、Unseparated LIPV-LAV の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 7	54/F	Unseparated LIPV-LAV		PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比	
ACTH 負荷前	左共通幹			737	144	5.1	
	右副腎 CV			19500	41.1	474.5	
	IVC			313	12.3	25.4	
ACTH 負荷後	左共通幹		1	501	25.5	19.6	
			2	4060	857	4.7	
			3	1800	703	2.6	
			4	3000	746	4.0	
	右副腎 CV		5	39000	868	44.9	
	支脈	右外側	6	28900	864	33.4	
		右下側 1 回目	腫瘍支	7	64400	900	71.6
		右下側 2 回目	腫瘍支	8	63100	1234	51.1
	IVC			268	29	9.2	
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)				右片側 (LI=92.7)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)				両側 (LI=2.3)			
sAVS 局在診断				右片側	右 APmacroA		

【症例 8】 52 歳男性 Aberrant tributary inflow type (図 17、表 11)

[sAVS 前臨床経過]

17 年前から高血圧が指摘され (SBP 180 mmHg)、5 年前から低カリウム血症も顕在化していた。1 年前の前医での精査で $ARR \geq 200$ 、フロセミド負荷試験が陽性で PA が疑われた。CT で腫瘍が指摘されており、副腎部分切除が可能な病院での AVS を希望され、当院紹介受診となった。

[術前内分泌学的検査結果]

カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、生理食塩水負荷試験、ACTH 負荷試験で陽性となり、原発性アルドステロン症と診断された。

コルチゾール日内変動は正常、ACTH の基礎値に抑制は見られず、1 mg デキサメタゾン負荷試験で抑制がみられたことからサブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 右副腎に 5 mm、左副腎に 12 mm の腫瘍を指摘された。

[sAVS の画像所見と採血結果]

左共通幹からの全体像の撮影で左下横隔静脈に流入する外側支を認めたため、ACTH 負荷後採血では左下横隔静脈からも採血を行った。右副腎静脈は副肝静脈と共通幹を形成していた。血管撮影上、CT で認めた腫瘍に対応する腫瘍濃染は明らかではなかった。左副腎では上側支で PAC が最大値となり、左下横隔静脈もそれに次いで高値となった。両側で PAC が ≥ 14000 pg/mL となる支脈があり、腫瘍もあったことから、左副腎優位の両側性で病型を左 APmacroA+右 APmacroA とした。病勢が強く、左副腎切除が推奨された。

[sAVS 後臨床経過]

病勢が強かったため、泌尿器科で左副腎部分切除を行った。病理診断で CYP11B2 陽性の cortical adenoma の診断となった。内服薬をニフェジピン 60mg とエプレレノン 100 mg からニフェジピン 20 mg に変更した。また、術後の生化学検査でアルドステロンの分泌が正常化しており、治癒切除と考えられた。術後 1 年の経過観察は紹介元の病院で行われており、詳細不明である。

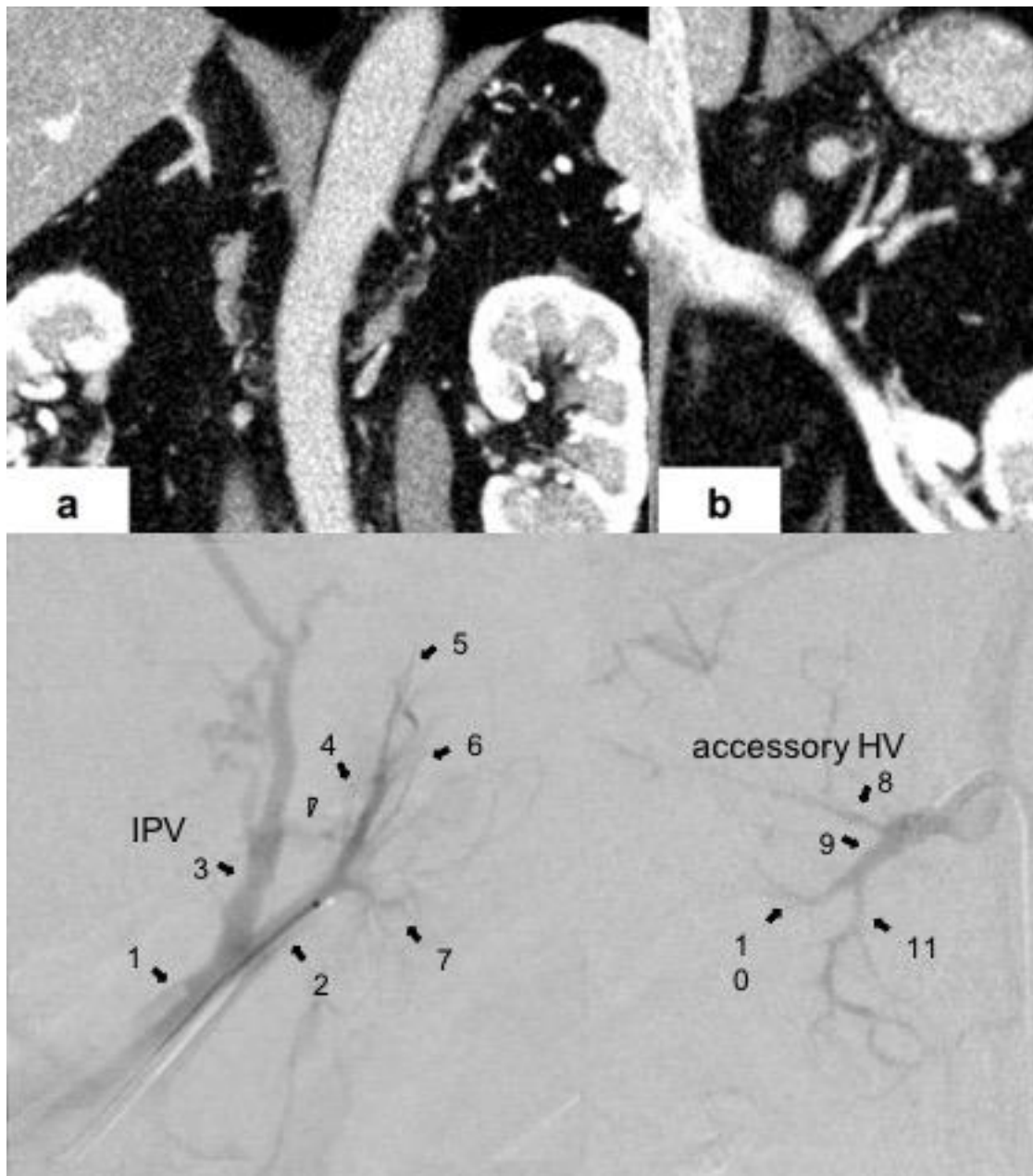


図 17 症例 8 の術前造影 CT と sAVS での左右副腎静脈採血部位 (25)

左副腎には脂肪濃度を含む結節を認めた(a)。右副腎にも結節を認めた（非提示）。左下横隔静脈に外側支の 1 本が合流していることが分かる(b)。

右副腎静脈撮影では副肝静脈が描出されており、右副腎静脈と副肝静脈で共通幹を形成している破格と考えられた。

Accessory HV=accessory hepatic vein, IPV=inferior phrenic vein

表 11 症例 8、Aberrant tributary inflow の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 8	52/M	Aberrant tributary inflow		PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比		
ACTH 負荷前	左副腎静脈			4980	52.5	94.9		
	右副腎 CV			2190	175	12.5		
	IVC			349	16.4	21.3		
ACTH 負荷後	左共通幹			1	59600	856	69.6	
	LIPV			3	79300	519	152.8	
	支脈	左副腎本幹			2	46000	887	51.9
		左上内側			4	1320	678	1.9
		左上中側	腫瘍支疑い		5	150000	739	203.0
		左上外側			6	21700	1099	19.7
		左外側			7	1860	905	2.1
	右副肝静脈			8	10000	956	10.5	
	右副腎 CV			9	13900	1000	13.9	
	支脈	右下側	腫瘍支		10	17900	936	19.1
		右外側			11	7370	1513	4.9
	IVC				592	33	17.9	
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)				左片側 (LI=7.6)				
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)				左片側 (LI=5.0)				
sAVS 局在診断				両側、左優位 左 APmacroA+右 APmacroA				

【症例 9】 35 歳女性 Aberrant tributary inflow type (図 18-19、表 12-13)

[sAVS 前臨床経過]

当院初回 sAVS で診断がつかず、再 sAVS になった症例であった。5 年前の健康診断で高血圧 (130/90 mmHg) が見付き、カプトプリル負荷試験と生理食塩水負荷試験が陽性で低カリウム血症 (K 3.2 mmol) があり、CT で右副腎結節を認め、アルドステロン産生腫瘍による原発性アルドステロン症が疑われた。挙児希望のため、前医では手術療法を勧められたが、手術の場合には片側副腎全摘術となることに対して本人に抵抗があったため、副腎部分切除術が施行可能な当院に紹介受診となった。1 回目の AVS では右副腎静脈撮影で腫瘍濃染を認めた (図 18)。右腫瘍支と考えられる位置で採血を行うも、アルドステロン上昇が 12,100 pg/mL (<14,000 pg/mL) と基準値を越えておらず、その他の左右の支脈では PAC<14,000 pg/mL だった。右 AP macroA の可能性が高かったが、確定診断できなかった (表 12)。左副腎静脈は外側支にあたる支脈が描出されていなかったが、左副腎には結節はなかったために詳細な血管解剖について追求されていなかった。産婦人科医師から妊娠前の治療が望ましいとのことで再 sAVS を検討した。支脈を含めた右副腎静脈採血で PAC>14,000 pg/mL とならずとも、左副腎静脈採血でアルドステロン過剰産生がないことをきっちり証明できれば、局在診断できると考え、2 回目の AVS を行った。

[術前内分泌学的検査結果]

生食負荷試験、カプトプリル負荷試験、立位フロセミド負荷試験、ACTH 負荷試験ではいずれも陽性だった。コルチゾールの日内変動は保たれていた。1mg

デキサメタゾン負荷試験では ACTH、コルチゾールともに正常に抑制されており、サブクリニカルクッシング症候群の合併は否定的だった。

[術前 CT] 右副腎に 16 mm の結節が指摘された。

[sAVS の画像所見と採血結果]

ACTH 負荷後、右副腎腫瘍濃染が 1 回目 AVS よりも明瞭に確認できる位置で採血を行った (図 19)。また、左副腎静脈に関しては外側支にあたる部位の副腎実質の染まりが欠損していたため、左腎静脈をカテーテルで探ると単独で左腎静脈に合流する左副腎静脈外側支が見つかった。2 回目の採血結果では腫瘍支のみにアルドステロン高値 (16400-16500 pg/mL) がみられ、右 AP macroA の診断となった (表 13)。

[sAVS 後臨床経過]

泌尿器科で右副腎部分切除術が施行された。病理検査で CYP11B2 陽性の cortical adenoma と診断された。術直後で切除治癒の判断となった。術後 1 年でホルモン値は正常であり、血圧 120/80 mmHg で内服薬はなく、生化学的にも臨床的にも治癒状態と考えられた。

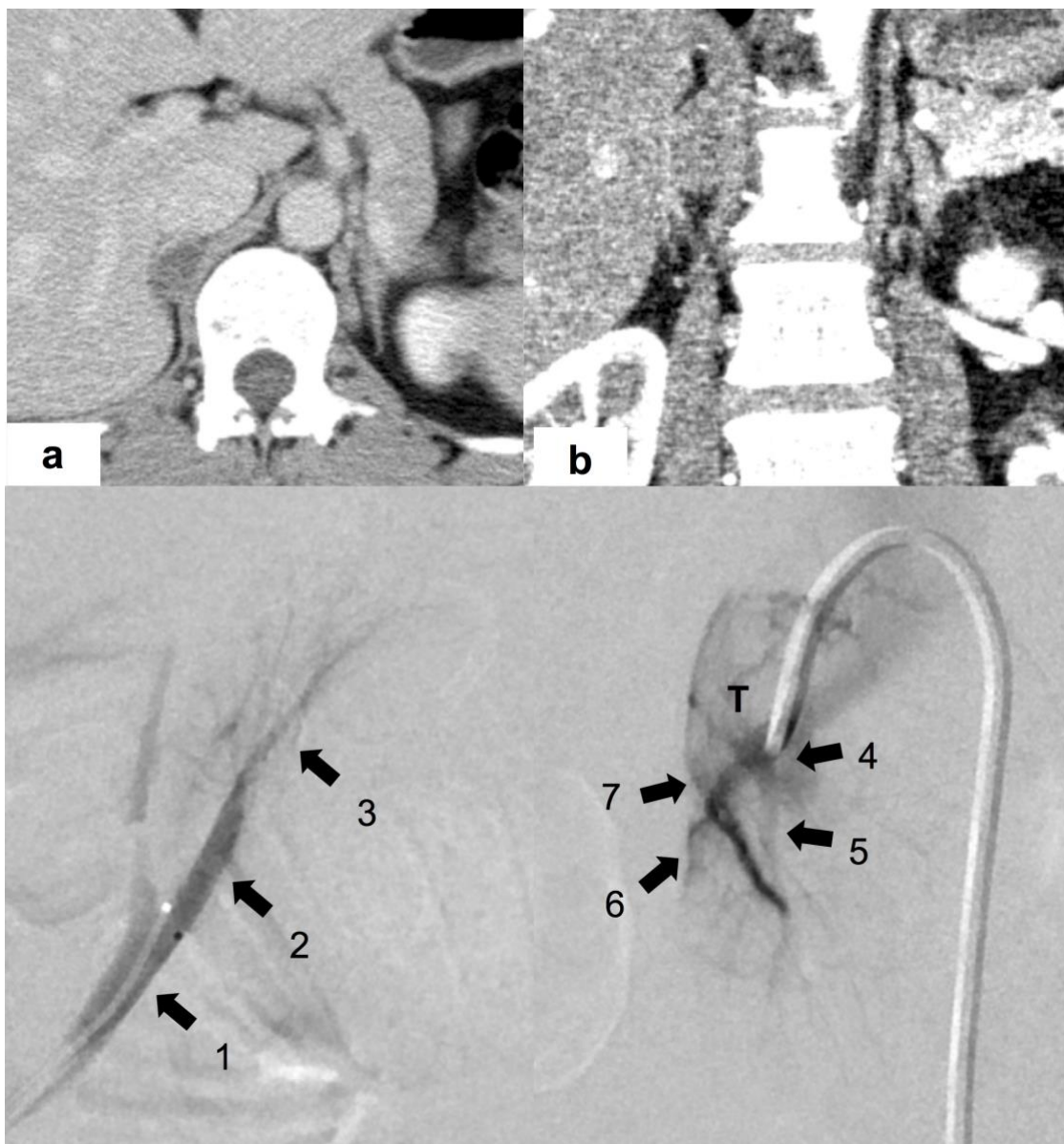


図 18 症例 9 の術前造影 CT と 1 回目 sAVS の血管撮影画像

造影 CT では右副腎に低吸収腫瘍を認めた。この腫瘍は下大静脈の背側に位置していた。

通常の左副腎静脈撮影で外側支に当たる範囲の血管が描出されなかった。左腎静脈を探ると外側支の染まりに合致する血管が同定できた。

右副腎静脈撮影では中心静脈撮影の時点で腫瘍濃染を確認できた (Tumor の T として示す)。

表 12 症例 9、Aberrant tributary inflow の 1 回目の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 9	34/F	Aberrant tributary inflow			PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比
ACTH 負荷前	左副腎静脈上側				1260	309	4.1
	右副腎 CV				1280	21.5	59.5
	IVC				454	16.1	28.2
ACTH 負荷後	左共通幹(LIPV+STV)			1	1840	353	5.2
	左副腎静脈上側			2	4660	1058	4.4
	支脈	左上側遠位		3	4140	902	4.6
	右副腎 CV			4	5070	954	5.3
	支脈	右下側		5	2230	1142	2.0
		右外側近位	腫瘍支	6	12100	882	13.7
		右外側遠位		7	2910	910	3.2
	IVC				917	30.3	30.3
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)				右片側 (LI=14.6)			
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)				両側 (LI=1.0)			
sAVS 局在診断				両側だが判定できず			

STV=superior tributary vein

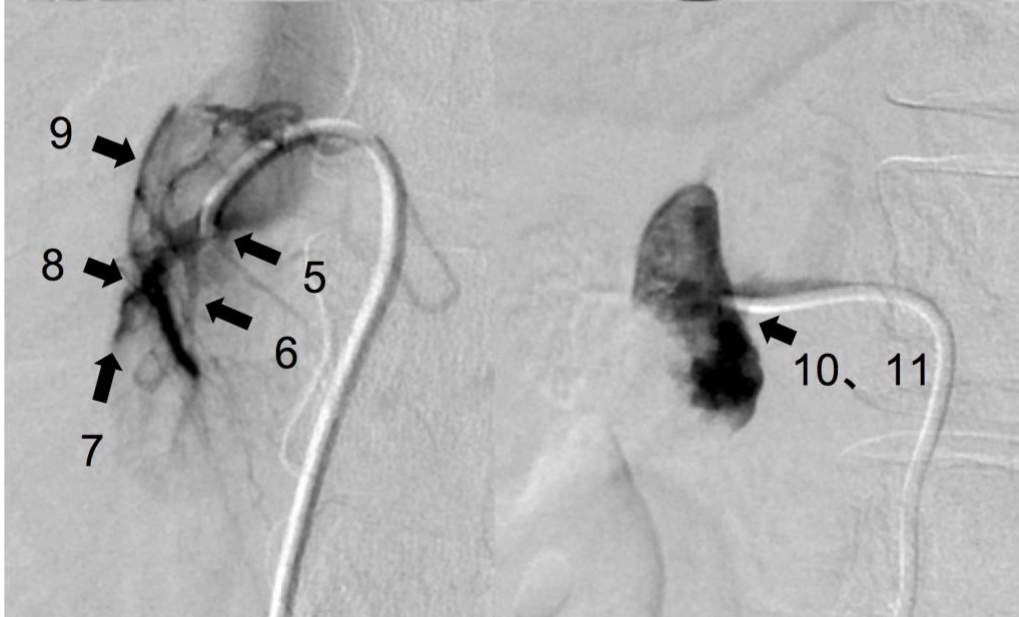
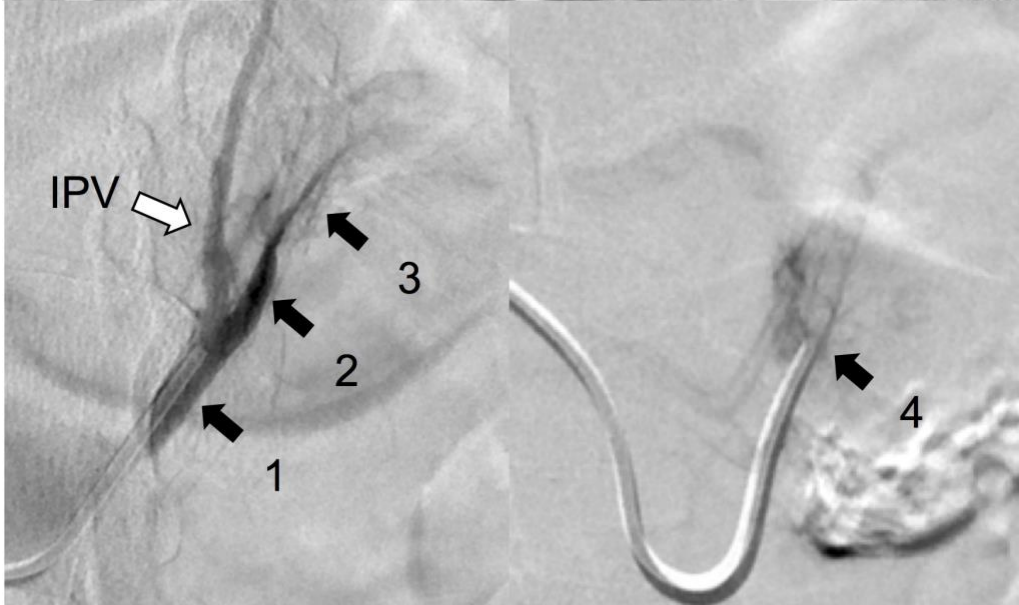
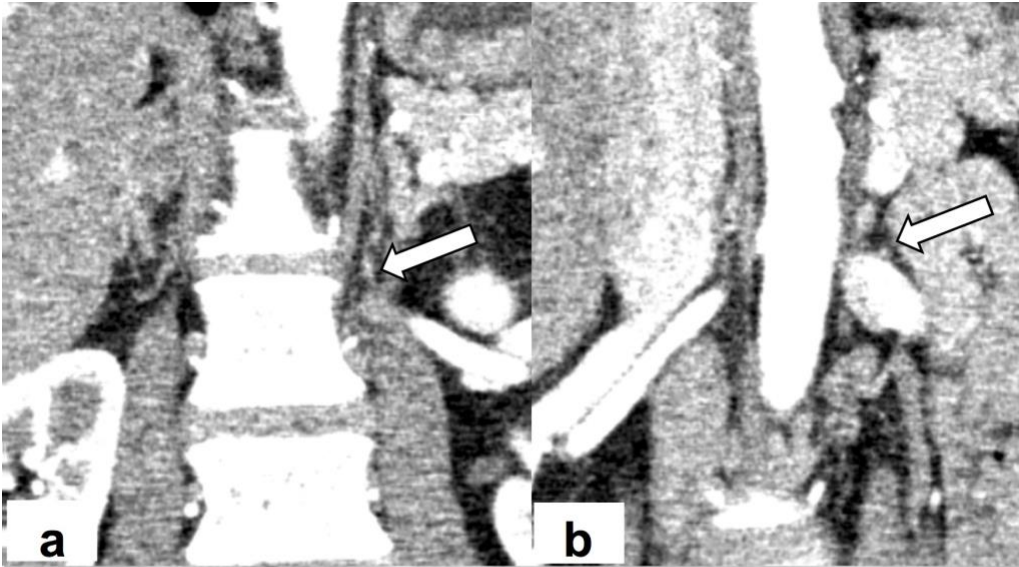


図 19 (前ページ) 症例 9 の術前造影 CT と sAVS 血管撮影画像

a:術前造影 CT での左副腎静脈上側支+下横隔静脈の左腎静脈への合流部

b:術前造影 CT での左副腎静脈外側支と左腎静脈への合流部

これらは後方視的には同定可能であった。

(中段) 左副腎静脈撮影画像。左腎静脈に直接合流する外側支にカニューレーションすると副腎外側部分の描出がみられた。

(下段) 右副腎静脈撮影画像。2 回目は腫瘍支が濃くはっきり描出されるようにカニューレーションを工夫して採血を行った。

表 13 症例 9、Aberrant tributary inflow の 2 回目の支脈別副腎静脈サンプリング結果

症例 9	34/F	Aberrant tributary inflow		PAC (pg/mL)	PCC (μg/dL)	A/C 比	
ACTH 負荷前	左副腎静脈上側			1630	539	3.0	
	右副腎 CV			6060	65.9	92.0	
	IVC			699	14.6	47.9	
ACTH 負荷後	左共通幹(LIPV+STV)		1	2160	263	8.2	
	支脈	左上側近位	2	4770	924	5.2	
		左上側遠位	3	5140	908	5.7	
		左外側	4	3530	718	4.9	
		右副腎 CV		5	13200	637	20.7
	支脈	右下側	6	3140	743	4.2	
		右外側	7	4000	729	20.7	
		右外側本幹	8	9930	769	4.2	
		右上側	9	13300	822	5.5	
		右上内側 1 回目	腫瘍支	10	16500	786	12.9
		右上内側 2 回目	腫瘍支	11	16400	1113	16.2
IVC			1180	22.5	52.4		
ACTH 負荷前 cAVS 診断 (LI pre-ACTH \geq 2)			右片側 (LI=30.4)				
ACTH 負荷後 cAVS 診断 (LI post-ACTH \geq 4)			両側 (LI=2.5)				
sAVS 局在診断			右片側	右 APmacroA			

中心静脈 1 mm 未満の症例集 (表 14)

中心静脈が 1 mm 未満の 9 症例中、術前 CT で 6 症例に腫瘍を認めた。2 症例が両側性、4 症例が左副腎の腫瘍だった。残り 3 症例では腫瘍は指摘できなかった。

両側性腫瘍 2 症例に関して

症例 10 は両側性に多発小結節を認めており、sAVS では腫瘍濃染がはっきりと同定されなかった。中心静脈のアルドステロン値は左側で基準値以下であり、右副腎優位の結果であった(右 18,400 pg/mL, 左 9,980 pg/mL)。支脈を含めた結果では、左副腎静脈外側支でアルドステロン値が 164,000 pg/mL と著明高値を示した。右副腎外側支も 44,700 pg/mL と高値であり、sAVS の結果から両側 AP microAs の診断となった。両側性の診断のため、まずは薬物療法でコントロールを行っており、コントロール不良だった場合には病勢の強い左副腎摘出術を考慮する方針となった。

症例 11 は sAVS で両側性に腫瘍濃染を確認できた。右副腎では腫瘍支で最大値を取り、全ての支脈でアルドステロン高値を認めた(13,400-147,567 pg/mL)。一方で左副腎静脈採血では本研究で中心静脈と定義している箇所での採血が行われていなかった。各支脈のアルドステロン値は 2,790-4,370 pg/mL と基準値以下であり、sAVS の結果から右 AP macroA + 左非機能腺腫と考えられた。右副腎全摘術が施行され、病理結果では CYP11B2 陽性の cortical adenoma の診断だった。術後、PA は治癒切除の判断となっている。

左副腎結節を認めた 4 症例について

4 症例中 3 症例で sAVS で腫瘍濃染が同定可能であった。

腫瘍濃染を認めた 1 症例目（症例 12）は共通幹が 10.7mm と短く、アルドステロン値は 5,650 pg/mL であったのに対して、左中心静脈は 15,300 pg/mL と著明高値であった。腫瘍支で最大値 83,200 pg/mL であった。右副腎静脈外側支での限局してアルドステロンが基準高値であった（16,500 pg/mL）。そのため、左 APmacroA+ 右 AP microA の診断となった。まずは薬物療法が推奨され、50mg エプレレノンでコントロール良好である。コントロール不良になった場合には左副腎全摘術を検討する方針となっている。

2 症例目（症例 13）は左副腎に経時的な増大傾向のある 25 mm の結節を認め、術前 1 mg デキサメタゾン負荷試験でコルチゾール抑制を認めず（コルチゾール $11 \mu\text{g/dL} > 5 \mu\text{g/dL}$ ）であり、PA にサブクリニカルクッシング症候群が合併していると考えられていた。IHA+左コルチゾール産生腫瘍（cortisol-producing adrenocortical adenoma: CPA）の診断となった。sAVS では中心静脈でのアルドステロンの値は右 130,425 pg/mL、左 16,300 pg/mL、アルドステロンの支脈最大値は右で 181,365 pg/mL、左で 64,700 pg/mL であり、両側性にアルドステロン上昇を認めた。また、コルチゾール値は腫瘍がある左副腎では $972-1618 \mu\text{g/dL}$ に対し、右副腎では $120-154 \mu\text{g/dL}$ と明らかに低かった。このことから、IHA に左 CPA を合併したと考えられた。腫瘍に増大傾向があったため、左副腎全摘術+PA に対する薬物療法が推奨されたが、紹介元の病院での治療を希望されたため、その後詳細は不明である。

3 症例目（症例 14）は左上外側支が腫瘍支と考えられたが、中心静脈でアルドステロンが最大値 73,400 pg/mL を示し、その他の支脈では 33,900-54,600 pg/ml と基準高値であった。右副腎でも全ての支脈でアルドステロンが 11,700-43,900 pg/ml と高く、これらの結果から IHA + 左非機能腺腫と診断された。エプレレノン 50 mg 内服を開始し、レニン抑制と PA のコントロール良好である。

左副腎腫瘍の濃染がはっきりしなかった残りの 1 症例（症例 15）では、左副腎では採血した全ての箇所では 13,800-35,900 pg/ml と比較的均一なアルドステロン分泌上昇を認めた。右副腎では 8,920-11,000 pg/ml とアルドステロンの上昇は明らかではなく、左 UMN + 左非機能腺腫と診断された。左優位だったが、右側のアルドステロンの抑制が不十分であったため、左全摘術による治療効果は限定的と考えられたため、薬物療法の方針（エプレレノン 50 mg で開始）となった。その後の経過観察は紹介元の病院で行われている。

副腎結節を認めなかった 3 症例について

症例 16 は右副腎静脈の外側支と下側支でアルドステロンが高値を示し右 AP microAs の診断となった。左副腎のアルドステロン採血結果は中心静脈で 2110 pg/ml であったが、上外側支では 12,100 pg/ml と他の支脈と比べても基準以下ではあったが差が見られた。右副腎全摘術が行われ、術後の検査で治癒切除の判断となった。残りの 2 症例は両側副腎の全ての支脈でアルドステロンが 14,000 pg/ml 以上の値を示し、IHA の診断された。

共通幹と中心静脈でのアルドステロンの採血結果について

中心静脈が 1 mm 未満であった 9 症例の中心静脈と共通幹のアルドステロンの値をまとめた。また、中心静脈と各支脈の中での最高値も併記した。中心静脈の値が共通幹よりも低くなった症例が 2 症例、ほぼ変わらない症例が 1 症例だった。残りの 5 症例は中心静脈と共通幹の値が 5000 pg/mL 以上開いていた。

表 14 中心静脈 1 mm 未満症例の副腎静脈サンプリング結果 (次ページに続く)

症例	術前 CT		左副腎			右副腎		cAVS と sAVS 結果の一致 一致/不一致 (上段) cAVS 判定 (下段) sAVS 判定
	腫瘍の有 無・局在		共通幹	CV	支脈 最大値	CV	支脈 最大値	
10	両側	PAC (pg/mL)	14600	9980	164000	18400	44700	一致
		PCC (µg/dL)	278	781	1283	1001	953	両側
		A/C 比	52.5	12.8	127.8	18.4	46.9	両側、両側 APmicroAs
11	両側	PAC (pg/mL)	5580	2950	4370	113146	147567	一致
		PCC (µg/dL)	1016	1109	1206	984	1405	右片側
		A/C 比	5.49	2.66	3.62	11.5	105.0	右片側、右 APmacroA+左 NF
12	左	PAC (pg/mL)	5650	15300	83200	13000	16500	一致
		PCC (µg/dL)	274	656	825	584	610	両側
		A/C 比	20.6	23.3	100.8	22.2	27.0	両側、右 APmicroA+左 APmacroA
13	左	PAC (pg/mL)	11400	16300	64700	130425	181365	不一致
		PCC (µg/dL)	1618	1545	1112	121	151	右片側
		A/C 比	7.05	10.6	60.6	1078	1202	両側、IHA+左 CPA
14	左	PAC (pg/mL)	31400	73400	54600	41600	43900	一致
		PCC (µg/dL)	1038	1377	1288	1113	1027	両側
		A/C 比	30.3	53.3	43.8	37.4	42.7	両側、IHA+左 NF

症例	術前 CT		左副腎			右副腎		cAVS と s AVS 結果の一致 (上段) cAVS 判定 (下段) sAVS 判定
	腫瘍の有 無・局在		共通幹	CV	支脈 最大値	CV	支脈 最大値	
15	左	PAC (pg/mL)	19100	35800	35900	8920	11000	不一致
		PCC (µg/dL)	693	951	1022	755	830	両側
		A/C 比	27.6	37.6	35.1	11.8	13.3	左側、左 UMN+左 NF
16	なし	PAC (pg/mL)	2030	2110	12100	14400	30000	一致
		PCC (µg/dL)	515	545	620	497	595	右片側
		A/C 比	3.94	3.87	19.5	29.0	50.4	片側、右 APmicroAs
17	なし	PAC (pg/mL)	6460	38400	58600	19800	43900	一致
		PCC (µg/dL)	894	1824	1737	475	1919	両側
		A/C 比	7.23	21.1	33.7	41.7	22.9	両側、IHA
18	なし	PAC (pg/mL)	15600	14400	19800	36000	48500	一致
		PCC (µg/dL)	531	508	851	1042	1077	両側
		A/C 比	29.4	28.3	23.3	34.5	45.0	両側、IHA

考察

中心静脈が定義できない症例について

破格を認めた症例の血管撮影画像は過去に提示されておらず、有用であると考えられる。個々のタイプで言えば、**Aberrant tributary inflow type** では症例 9 のように外側支の領域の副腎実質の染まりがみられないことで左腎静脈に流入する外側支が見つかることもある(図 18-19)。加えて左下横隔静脈にも外側支や腫瘍支が流入するケースを認めた。5Fr.カテーテル挿入後の共通幹撮影時で適切な造影による全体像の描出が得られていなければ同定が難しい。

Independent LIPV パターンの症例 4 では腫瘍が **LIPV** と **LAV** のちょうど間にあり、**LIPV** での採血した部位がアルドステロン最大値を示していた(図 13、表 7)。このことから、術前 CT で腫瘍の有無、ある場合には副腎のどこにあるかを把握しておくことが重要であると考えられた。

副腎静脈の支脈や中心静脈には弁がないが、**LIPV** には弁があるため、遠位までのカテーテル挿入が難しく、挿入できた場合にも採血困難なことが多い。左副腎の内側に腫瘍が位置する場合には **LIPV** を考慮する、採血が難しい場合には左中心静脈と左共通幹の両方を採血するなどの工夫が必要と考えられる。特に左副腎内側 (CT 画像上、椎体側) に結節がある症例では左下横隔静脈も含めた十分な左副腎静脈撮影が望ましい(42)。

カテーテルの位置が数ミリ違うだけで、アルドステロン濃度とアルドステロン/コルチゾール比が変化することがある (図 5、7)。図 20 は、同じ場所にアルドステロン過剰分泌病変があると仮定した 3 つの症例 (正常な解剖学的構造を持つ症例 A、解剖学的変異を持つ症例 B と C) を表している。**Proximal LTV**

type の症例 B では、アルドステロン過分泌病変からの血液が LIPV と main LAV の合流点よりも下の部分に流れ込んでいた。一方、Aberrant tributary inflow type の症例 C では、アルドステロン過分泌病変の血液が LIPV に流入していた。共通幹（図 20 の白丸）や正常解剖で LACV とされる部位（図 20 の灰丸）から採取したサンプルのアルドステロン濃度が異なるのは、解剖学的変化による希釈効果のレベルの違いによるものと考えられる。また、左共通幹の左腎静脈合流部も左腎静脈からの血流による希釈の可能性があり、注意が必要である。このことから、AVS には正確な血管解剖の把握が重要と考えられる。

中心静脈<1mm 症例について (表 14)

中心静脈が<1mm の症例では数 mm のカテーテルの位置の違いでアルドステロンの値が大きく変わる症例があることが示された。興味深いことに中心静脈が定義できる症例であっても中心静脈と共通幹のアルドステロン値は必ずしも中心静脈>共通幹とはならなかった。この原因として採血を行うカテーテルの Fr. 数の違いやカテーテルの挿入角度、カテーテルを挿入したことによる血流の変化、呼吸変動によるカテーテル先端の挙動などの関与が予想される。本研究ではこれらの因子について検討を行っていないが、少なくとも採血開始時・終了時のカテーテルの位置を正確に把握し、記録することが結果の解釈に重要であると考えられた。また、cAVS の場合は左右の中心静脈から 1 箇所採血を行うことになっているが、1 回の採血のみでは値が大きく変わりうる可能性をはらんでいることになる。同じ部位でも複数回採血を行ったり、カテーテル

を近位・遠位に動かし位置を変えて複数箇所での採血を行うことでこの差異の解釈が補填できる可能性がある。

cAVS と sAVS の診断能について

ACTH 負荷後で比較すると 18 症例中 5 症例で cAVS 負荷後 LI による診断と sAVS による診断が異なっていた（症例 7、8、9、13、15）。

症例 7 は Unseparated LIPV-LAV タイプで太い共通幹内でのアルドステロン、コルチゾールの濃度差が大きく、左副腎静脈側の採血ではコルチゾールの値が低くなり A/C 比が大きくなってしまったために、cAVS としては両側性の判定になっていた(図 16、表 10)。

症例 8 では CT で両側性に副腎結節が指摘されており、cAVS で左片側性、sAVS で左優位の両側性の診断になった。cAVS のみではあれば、左副腎切除術が行われていたと考えられる。sAVS を行ったことで左副腎内に突出してアルドステロン値が高い領域が同定でき、右副腎にも腫瘍領域に合致して PAC 上昇を認め、右 AP macroA の存在を示唆することができた(図 17、表 11)。仮に左副腎全摘術を行ったとしても右副腎にアルドステロン産生病変があるために、術後にもアルドステロン分泌過剰が残存する可能性を、副腎静脈サンプリングデータから術前に推察することが可能である(24,35)。部分切除可能な領域でアルドステロン分泌過剰が示されたために、病勢コントロール目的で左副腎部分切除術を行うことができた。

症例 9 は右副腎腫瘍のアルドステロン分泌過剰を示すのに難渋した症例であり、振り返ると左副腎静脈の血管解剖変異は採血結果やその後の臨床経過に

大きな影響は与えなかった。実際には sAVS 再検査を行う前の議論で左副腎静脈で PAC 上昇域がないことを示すのが必要であるという考えの元で検査が行われており、通常的位置の撮影では左外側支にあたる支脈が確認できなかったため、外側支にあたる支脈がほかにはないかを探ったのは重要であったと考える。1 回目の sAVS の時点で右副腎中心静脈撮影および採血において腫瘍濃染の確認とそこからの血流を受けた検体採取ができていると予想されたが、PAC 高値の基準は満たさず(図 18、表 12)、2 回目の sAVS できっちり腫瘍支のカニューレーションしたことで PAC 高値が示された(図 19、表 13)。カテーテルのかけ方や血流の流れの影響がホルモン値に大きく影響することが示唆され、AVS での局在診断の難しさを痛感させられる症例であった。

症例 13 はサブクリニカルクッシング症候群合併症例で IHA+左コルチゾール産生腺腫の診断となった(表 14)。左副腎内は腫瘍により全体にコルチゾール値が高く、右副腎内ではコルチゾール値が全体に抑制されていた。アルドステロン、コルチゾールの絶対値に着目すれば判断を誤らないが、単純に A/C 比や Lateral index を算出してしまった場合には分母のコルチゾール値の影響を受けて右>左の診断になってしまう。sAVS を行うことで左右副腎でのアルドステロン、コルチゾールの値の分布が視覚化し、より確かな診断ができた症例と考えられた。

症例 15 は cAVS では負荷後 $LI=3.2 < 4$ と両側性の診断になるが、sAVS では左片側性の診断となった。中心静脈レベルではアルドステロンの絶対値、A/C 比ともに大きな差はみられなかったが、支脈の最大値のアルドステロン絶対値

の差は約 24,000 pg/mL あり、sAVS により左側優位病変と確定診断がついた症例だった。

いずれの症例も sAVS を行ったことで術前に十分な内分泌学的検討を行うことができたと考えられる。

左副腎血管解剖に言及すれば、Unseparated LIPV-LAV は本幹は共通幹のため、全体にアルドステロン値が低くなることが予想され、経験上、支脈へのカテーテル挿入が難しい。そのため、より複数箇所での採血が有用であると考えられる。また、支脈の一部が左副腎本幹以外に流入する Abarrant tributary inflow も左下横隔静脈なども含めた複数箇所での採血が局在診断の正確性を上げるためには重要になってくる。

副腎静脈サンプリングにおける採血データの再現性と解釈について

原発性アルドステロン症のアルドステロン濃度にはばらつきがあることが報告されている。採血データの再現性について ACTH 負荷前後で 5 分おきに 3 回ずつ左右同時に cAVS を行った報告がある(41)。副腎アルドステロン濃度の 3 重測定の前平均変動係数は、左右の静脈でそれぞれ 30%と 39%であり、ACTH 負荷前のデータでは 3 重測定の前平均値ではなく 1 回目の A/C 比を用いて Lateral index を算出すると、最大で 17%の患者で不一致が生じた。この研究では日内変動のほかに、5 分間隔の差でも値の急激な変動があることが示唆され、1 回の採血データのみで局在診断することが精度と再現性に欠ける可能性があると考えられる。その他のアルドステロン値の変動の原因因子として原病のアルドステ

ロン症の進行度/重症度、体位（臥位/座位）や内服薬の影響、AVS 施行の際には鎮静剤の使用の有無などが挙げられる。

今回行った sAVS ではカテーテル操作上、左右同時に採血することは行っておらず、シーケンシャルに ACTH 負荷前は左副腎中心静脈、右副腎中心静脈、ACTH 負荷後は右副腎中心静脈と右副腎各支脈、左副腎中心静脈と左副腎各支脈の順で採血を行っている。ACTH 負荷後には制限時間があるため、基本的には各箇所 1 回ずつ採血のみとし、副腎全体のアルドステロン濃度を網羅的にグラデーションをつけることを優先している。1 箇所のデータの再現性と sAVS での副腎全体の網羅的なデータ収集はトレードオフの関係にある。実際の症例では時間的余裕がある場合に腫瘍近傍の支脈や左右中心静脈の複数回の採血を行っており、採血データの再現性については今後の研究課題としたい。

今回テーマとする左副腎静脈血管解剖と外れるが、採血データの再現性と解剖学の理解の重要性に関して興味深いのが 2 回 sAVS を行った症例 9 である

（図 18-19、表 12-13）。1 回目の sAVS では右副腎腫瘍の支脈血流を含んだ血管を選択できておらず、右片側性の診断ができなかったため、再度 sAVS を行っている。1 回目と 2 回目の採血データと血管撮影画像をあわせて振り返ると、1 回目の右副腎中心静脈の採血部位は腫瘍支合流部より奥になっていたため、血管撮影上も腫瘍濃染がはっきりせず、アルドステロン値も低くなったと考えられる。腫瘍支に関連しない右副腎支脈データや左副腎各データでは 1 回目と 2 回目で定量的な解析は行っていないが、同じような濃度分布をしていることがわかる。腫瘍の位置関係の理解が重要であること、採血データと血管撮

影画像をあわせて振り返り必要であれば再検査を行うこと、それにより、より信頼できるデータ解釈が行うことができた非常に示唆に富む症例だった。

1回の検査で行ったデータを複数のパラメーターで解釈することも診断の制度や信頼を高めるために有用と考える。今回の研究では主に中心静脈では A/C 比から算出される Lateral index を、支脈レベルではアルドステロン絶対値 14000 pg/mL を閾値として判断基準として採用した。杓子定規的に判断するのではなく、A/C 比とアルドステロン絶対値を複合的に判断しているのが現状である。

支脈別副腎静脈サンプリングの臨床的な有用性について

PA の局在診断の難しさは、CT で同定可能な腫瘍の中に非機能性腺腫やコルチゾール産生腫瘍などアルドステロン産生腫瘍以外の腫瘍が紛れていることにあると思う。CT 画像や核医学検査ではホルモン産生能について評価できない。また、cAVS でも腫瘍のホルモン産生能については言及できない。sAVS では腫瘍の支脈（腫瘍支）にマイクロカテーテルを挿入できれば、腫瘍濃染はつきり同定できる（症例 1：図 10、症例 9 の 2 回目の sAVS：図 19）。CT で確認できる腫瘍が小さい場合（1cm 以下）や大きすぎる場合（2cm 以上）は腫瘍濃染の描出ができないことがあるが、その場合には CT 画像と血管撮影画像を照らし合わせ、腫瘍の近くの支脈のあたりを付けながら採血を行う。つまり、腫瘍支、腫瘍支疑い、非腫瘍支と支脈をある程度分類、類推しながら手技を行うことができる。各支脈、中心静脈採血時のカテーテルの挿入部位の血管撮影

画像や採血部位の詳細なシェーマを記録しておく必要があるが、解剖学的、内分泌学的両方の側面からデータを後方視的に振り返ることが可能になる。

また、両側性 PA の中から両側アルドステロン産生腫瘍を抽出することも sAVS の有用な点である。症例 8 は sAVS で左優位の両側アルドステロン産生腫瘍の診断になった（図 17、表 11）。病勢の左右差があり、左副腎腫瘍が末梢にあったため、左副腎部分切除術が施行でき、臨床的に原発性アルドステロンの改善に結びつけられた。従来法の cAVS では左副腎全摘術の選択肢のみであったが、sAVS を行うことでより踏み込んだ病型診断を行い、両側性であっても外科的治療ができることを示した重要な症例だった。

副腎部分切除術は sAVS の付加価値をつける重要な外科的治療法である。

副腎部分切除術の適応には sAVS の採血データの他に腫瘍の大きさ（腹腔鏡下に同定可能な腫瘍があるか）、腫瘍の位置（副腎の中枢にあるか末梢にあるか）が影響する。

sAVS、副腎部分切除術を施行できる施設が少ないことは懸念すべきことではあるが、sAVS は選択された PA 患者に対する新しい手術戦略であり、良好な転帰をもたらすと考えられる。術後の長期予後などの検討を行っていく必要がある。

sAVS はマイクロカテーテル、マイクロガイドワイヤーの使用により医療コストが掛かる検査とされる。本邦ではこれらの道具は償還対象になっておらず、これは AVS が治療目的ではなく、局在診断や手術適応を決めるための診断目的の検査であることが大きいと推察する。各国の医療保険制度の違いの影響を受ける点と考える。

研究 3 の限界

左副腎静脈の血管解剖破格がある症例のみに絞って症例提示をしたため、cAVS と sAVS での診断能の差異については通常解剖の症例については今後も検討していく必要があると考える。また、sAVS で診断、治療を行った症例の QOL などの長期予後についても今後症例が蓄積させ、検討していきたい。

研究 3 の結語

中心静脈 1 mm 未満症例と破格あり症例の症例集を提示した。シエーマと実際の血管撮影画像を比較することで理解が深まると考えられる。術前 CT での腫瘍の有無、ある場合には副腎のどの位置にあるかを把握すること、血管撮影時には腫瘍濃染がみえるか、みえなかったとしても CT と照らし合わせて腫瘍がありそうな場所を検討し、複数箇所 of 採血を行うことが局在診断のために重要である。また、両側性であっても sAVS 診断から副腎部分切除術適応となる症例が経験され、sAVS は選択された PA 患者に対する新しい手術戦略であり、良好な転帰をもたらすと考えられる。

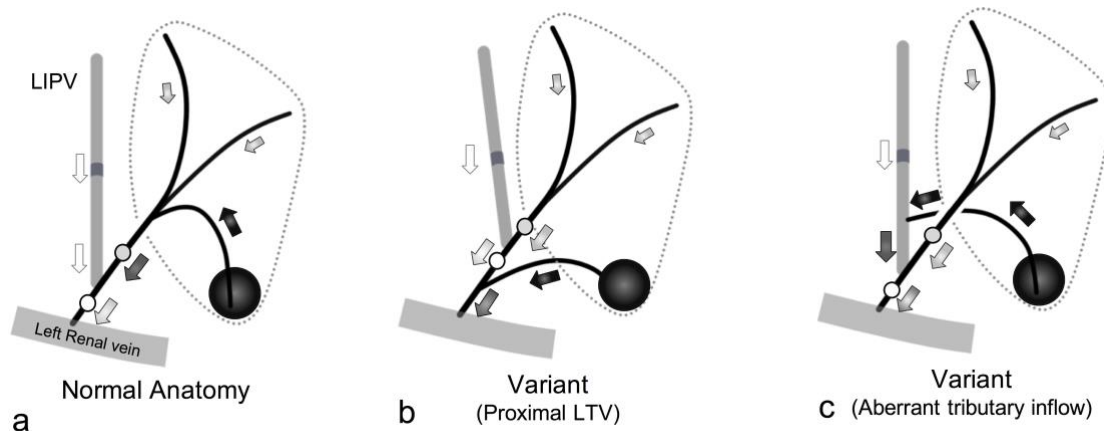


図 20 解剖学的変異を伴う場合と伴わない場合の仮説的な概念図 (25)

黒丸は、アルドステロン産生腫瘍病変を示す。これらの仮想症例では、他にアルドステロン産生腫瘍はない。矢印の濃さは各静脈のアルドステロン濃度を示す。症例 A は、正常な解剖学的構造における血流を表している (a)。変形例 (図 6 に定義した proximal LTV type) を有する症例 B では、アルドステロン産生腫瘍からの血液は、左下横隔膜静脈と主左副腎静脈の合流点よりも下の位置に流れ込む (b)。Aberrant tributary inflow type の症例 C では、アルドステロン産生腫瘍からの血液は左下横隔膜静脈に流入する (c)。なお、共通幹 (白丸) と LACV 部位 (灰丸) でアルドステロン濃度が異なるのは、解剖学的な違いによる希釈効果の程度の違いによるものと考えられる。また、左腎静脈との合流点に近い場所で採取すると、左腎静脈の血液で希釈されるリスクがあることに注意が必要である。また、この希釈効果の程度は、血流によってアルドステロンとコルチゾールで異なる場合があり、上図は概念的なものである。実際のアルドステロンとコルチゾールの比率は、上記のような傾向にならないこともある。

LIPV = left inferior phrenic vein; LTV = lateral tributary vein.

結論

本研究ではわれわれは sAVS を行った約 5.8% (18/311 症例) で左副腎中心静脈が 1 mm 未満と短いか、定義されなかったことを示した。また、術前造影 CT 検査で解剖学的変異が明確に把握できたのは左副腎静脈と左下横隔静脈が独立して左腎静脈に流入するパターンのみであった (2/261 症例、0.77%)。左外側支が下横隔静脈よりも近位に合流するタイプの変異は術前造影 CT で検出できる可能性があった。このことから中心静脈の長さや血管解剖変異は、臨床期での術前 CT では予測が難しく、解剖の把握は血管造影所見に依存すると考えられた。

本研究では解剖学的側面から sAVS の成功に重要である左副腎血管解剖について検討した。一般的には右副腎静脈採血が難しいと考えられているが、右副腎静脈と左副腎静脈では採血の難易度を決めるポイントが異なる。右副腎静脈ではカテーテル挿入が難しい。一方で左副腎静脈での採血はカテーテル挿入は比較的容易であっても、どこから採血するかが悩ましいのである。症例提示したようにどこから採血したかによって数 mm 単位でもホルモン値とその解釈も異なってくるため、術者の血管解剖の把握が要となってくる。本研究では左副腎中心静脈を明確に定義したが、結果として 5.8% と少なくない頻度で変異がみられた。また、研究 2 で示したように術前造影 CT から詳細な血管解剖の予測は困難であり、術者はその場の血管撮影画像から、解剖を同定しなくてはならない。研究 1 で提示した中心静脈に着目した血管解剖分類は解剖把握の着眼点として重要かつ有用であると考えている。

研究3ではsAVSを行ったことで病型の詳細が把握でき、その後の判断に有用であった症例が経験された。特にCTで指摘可能な腫瘍がある症例やサブクリニカルクッシング症候群合併例などでは、1箇所のみではなく、複数箇所採血を行い、どこから採血したかを明確に記録しておくことで、局在診断の正確性の向上が期待できる。

副腎静脈サンプリングの手法にはさまざまな議論があり、正確な局在診断を得るために、多くの研究がなされている。sAVSでの採血データは解剖学的、内分泌的の両方から検討することができ、良性疾患である原発性アルドステロンの局在診断や手術適応を決める検査としては、cAVSよりも踏み込んだ、詳細な診断ができる点で有用であると考えられる。

本研究は手技成功と採血データの解釈に重要な要素である解剖学的破格を左副腎静脈に着目して検討した。これはcAVS、sAVSでともに重要な要素であり、手技の正確性の向上と診断の正確性の向上に貢献できると考えられる。

謝辞

本研究を施行するにあたり御指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科
生体物理医学専攻放射線診断学教授 阿部 修先生、横浜労災病院名誉院長
西川 哲男先生に厚く御礼申し上げます。

研究のアイデアや副腎静脈サンプリングの技術の指導など多岐に渡りご指導
いただいた練馬光が丘病院 放射線科 部長 牧田幸三先生、白田 剛先生に
心より御礼申し上げます。

横浜労災病院で支脈別副腎静脈サンプリングを継続的に施行していただい
ている横浜労災病院 松井 青史先生、丹内 啓允先生、中井 一貴先生、副腎
静脈サンプリングの内分泌的解釈のご指導いただいた横浜労災病院内分泌内科
前部長 大村 昌夫先生、現部長 齋藤 淳先生をはじめとする横浜労災病
院内分泌内科の先生方にも心より御礼申し上げます。

研究計画の検討や論文原稿の校閲など多岐にわたり御指導、ご尽力をいた
きました練馬光が丘病院放射線科 副部長 伊藤 大輔先生、林 貴菜先生、
赤松 展彦先生に深く感謝申し上げます。また、副腎静脈サンプリングの血管
撮影、CT 撮影など日々尽力していただいている横浜労災病院の診療放射線技
師の皆様、看護師の皆様に御礼申し上げます。

引用文献

1. Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med* 1956; 44:1–15. DOI: 10.7326/0003-4819-44-1-1.
2. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045–1050. DOI: 10.1210/jc.2003-031337.
3. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001; 357:953–954. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04223-9.
4. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1998. p. 1828–1834. DOI: 10.1056/NEJM199812173392507.
5. Rossi GP, Pitter G, Bernante P, Motta R, Feltrin G, Miotto D, et al. 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. *Japanese J Endocrinol* 2016; 92:1–49. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1889–1916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061.
7. Melby JC, Spark RF, Dale SL, Egdahl RH, Kahn PC. Diagnosis and Localization of Aldosterone-Producing Adenomas by Adrenal-Vein Catheterization. *N Engl J Med* 1967; 277:1050–1056. DOI: 10.1056/NEJM196711162772002.
8. McLachlan MS, Roberts EE. Demonstration of the normal adrenal gland by venography and gas insufflation. *Br J Radiol* 1971; 44:664–671. DOI: 10.1259/0007-1285-44-525-664.

9. Vaughan NJA, Slater JDH, Lightman SL, Jowett TP, Wiggins RC, Ma JTC, et al. the Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism. *Lancet* 1981; 317:120–125. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)90709-1.
10. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63:151–160. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
11. Omura M, Saito J, Matsuzawa Y, Nishikawa T. Super-selective ACTH-stimulated adrenal vein sampling is necessary for detecting precisely functional state of various lesions in unilateral and bilateral adrenal disorders, inducing primary aldosteronism with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr. J.* 2011. p. 919–920. DOI: 10.1507/endocrj.EJ11-0210.
12. Makita K, Nishimoto K, Kiriya-Kitamoto K, Karashima S, Seki T, Yasuda M, et al. A novel method: Super-selective adrenal venous sampling. *J Vis Exp* 2017; 2017:1–11. DOI: 10.3791/55716.
13. Satoh F, Morimoto R, Seiji K, Satani N, Ota H, Iwakura Y, et al. Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldosteronism? *Eur J Endocrinol* 2015; 173:465–477. DOI: 10.1530/EJE-14-1161.
14. Young WF. Primary aldosteronism: Renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:607–618. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
15. Omura K, Ota H, Takahashi Y, Matsuura T, Seiji K, Arai Y, et al. Anatomical variations of the right adrenal vein. *Hypertension* 2017; 69:428–434. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08375.

16. Hiramatsu K. Anatomy of the Adrenal Vascular System and Selective Angiography Approach. *J Japanese Coll Angiol* 1976; 16:69–75.
17. Stack SP, Rösch J, Cook DM, Sheppard BC, Keller FS. Anomalous left adrenal venous drainage directly into the inferior vena cava. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:385–387. DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61922-8.
18. Siebert M, Robert Y, Didier R, Minster A, M’sallaoui W, Bellier A, et al. Anatomical Variations of the Venous Drainage from the Left Adrenal Gland: An Anatomical Study. *World J Surg* 2017; 41:991–996. DOI: 10.1007/s00268-016-3817-2.
19. Umakoshi H, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fuji Y, et al. Optimum position of left adrenal vein sampling for subtype diagnosis in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83:768–773. DOI: 10.1111/cen.12847.
20. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism -The Japan Endocrine Society 2009-. *Endocr. J.* 2011. p. 711–721. DOI: 10.1507/endocrj.EJ11-0133.
21. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2799–2811. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.057.
22. Jiang Y, Zhang C, Wang W, Su T, Zhou W, Jiang L, et al. Diagnostic value of ACTH stimulation test in determining the subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1837–1844. DOI: 10.1210/jc.2014-3551.
23. Kitamoto T, Kitamoto KK, Omura M, Takiguchi T, Tsurutani Y, Kubo H, et al. Precise Mapping of Intra-Adrenal Aldosterone Activities Provides a Novel

- Surgical Strategy for Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2020; :976–984.
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14341.
24. Nakai K, Tsurutani Y, Inoue K, Matsui S, Makita K, Yamazaki Y, et al. Steroidogenic Activity in Unresected Adrenals Associated With Surgical Outcomes in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2021; 77:1638–1646. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.16335.
25. Sato Y, Shirota G, Makita K, Itoh D, Hayashi TY, Akamatsu N, et al. Anatomical Variations of the Left Adrenal Vein Encountered During Venous Sampling. *J Vasc Interv Radiol* 2021; In Press DOI: 10.1016/J.JVIR.2021.09.005.
26. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S, et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2296–2305. DOI: 10.1210/jc.2009-2010.
27. Nishimoto K, Koga M, Seki T, Oki K, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, et al. Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to the pathogenesis of primary aldosteronism. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 441:124–133. DOI: 10.1016/j.mce.2016.10.014.
28. Gomez-Sanchez CE, Qi X, Velarde-Miranda C, Plonczynski MW, Parker CR, Rainey W, et al. Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 383:111–117. DOI: 10.1016/j.mce.2013.11.022.
29. Hidai H. Studies on locality diagnosis of adrenal tumors: anatomical study on adrenal and juxta-adrenal veins in Japanese and its contribution to adrenal vein catheterization method. *Japanese J Urol* 1976; 67:1018–1024.

30. JC A, SM T, WF Y. A Coaxial Guide Wire-Catheter Technique to Facilitate Right Adrenal Vein Sampling: Evaluation in 76 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1871–1873. DOI: 10.1016/J.JVIR.2015.08.020.
31. Crimì F, Torresan F, Rossi GP. Are microcatheters really necessary in adrenal vein sampling (AVS) in primary aldosteronism?
<https://doi.org/10.1259/bjr.20200387> 2021; 94 DOI: 10.1259/BJR.20200387.
32. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136:1227–1235. DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.051.
33. Noda Y, Goshima S, Nagata S, Kawada H, Tanahashi Y, Kato T, et al. Utility of microcatheter in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Br J Radiol* 2020; 93:20190636. DOI: 10.1259/bjr.20190636.
34. Morita S, Nishina Y, Yamazaki H, Sonoyama Y, Ichihara A, Sakai S. Dual adrenal venous phase contrast-enhanced MDCT for visualization of right adrenal veins in patients with primary aldosteronism. *Eur Radiol* 2016; 26:2073–2077. DOI: 10.1007/s00330-015-4073-9.
35. Nakai K, Omura M, Nishikawa T. [Segmental adrenal tributary sampling (S-ATS) enables partial adrenalectomy in cases with aldosterone-producing adenoma (APA)] (Article in Japanese). *Off J Japan Assoc Endocr Surg Japanese Soc Thyroid Surg* 2015; 32:225–229.
36. Seccia TM, Miotto D, De Toni R, Pitter G, Mantero F, Pessina AC, et al. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism comparison of 3

- different protocols. *Hypertension* 2009; 53:761–766. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128553.
37. Miyoshi A, Wada N, Baba S, Obara S, Takahashi B, Usubuchi H, et al. Left-right differences in adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Endocr J* 2020; 67:327–334. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0372.
38. Deinum J, Groenewoud H, Van Der Wilt GJ, Lenzini L, Rossi GP. Adrenal venous sampling: Cosyntropin stimulation or not? *Eur J Endocrinol* 2019; 181:D15–D26. DOI: 10.1530/EJE-18-0844.
39. Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, et al. Adrenocorticotrophic Hormone-Stimulated Adrenal Venous Sampling Underestimates Surgically Curable Primary Aldosteronism: A Retrospective Cohort Study and Review of Contemporary Studies. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2021; 78:94–103. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17248.
40. Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, et al. Intraindividual Variability of Aldosterone Concentrations in Primary Aldosteronism: Implications for Case Detection. *Hypertension* 2021; 77:891–899. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16429.
41. Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, et al. Variability of Aldosterone Measurements During Adrenal Venous Sampling for Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens* 2021; 34:34–45. DOI: 10.1093/ajh/hpaa151.
42. 日本インターベンショナルラジオロジー学会. IVR症例Web登録データベース. .
43. 外科系学会社会保険委員会連合編. 外保連試案2020. 2020.

44. Rossi GP. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25:160–171. DOI: 10.1097/MED.0000000000000407.