

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390296

研究課題名(和文) 副腎静脈サンプリングを応用した原発性アルドステロン症の低侵襲根治術用器具開発

研究課題名(英文) Development of minimally-invasive interventional radiological therapy of primary aldosteronism based on adrenal venous sampling.

研究代表者

高瀬 圭 (TAKASE, KEI)

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号：60361094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：3DCTデータを基に、実際のカテーテル手技訓練の実用に耐える副腎内静脈分枝を含んだ実物大副腎静脈血管モデルが作成された。バイポーララジオ波焼灼針では、10-25mmの副腎腺腫は、3通りの穿刺パターンにて完全焼灼可能であることと、脂肪組織介在下の周辺臓器安全性が示された。IVR臨床治療を施行し、主要評価項目である血中および蓄尿中アルドステロンを正常化が得られ、研究当初の臨床応用目標が達成された。モデル解析にて医療経済的にも有利であるとの結果を得た。

研究成果の概要(英文)：Real-size vascular model including adrenal venous tributaries was generated, which was utilized for simulation of catheterization. Experimental study using bovine adrenal gland showed that 3 insertion patterns of bipolar needles enables complete ablation of adrenal adenoma with 10 to 25-mm in diameter. Adjacent organ with 5-mm intervening adipose tissue was preserved. Initial clinical interventional radiological treatment achieved normalization of plasma aldosterone level and amount in 24-hour urine specimen. Cost-effectiveness of this treatment was also proven.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：primary aldosteronism adrenal venous sampling IVR RF ablation hypertension

## 1. 研究開始当初の背景

高血圧症は推定 3500 万人以上と我が国で最も罹患率が多い疾患であり、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎不全、心房細動等の多くの重篤な合併症発症の主要な原因となる。原発性アルドステロン症は全高血圧症の 10% 程度を占めるとされ、アルドステロンの血圧上昇作用に加え、臓器の直接障害作用もあるために通常の高血圧症に比べ 2 - 4 倍もの合併症発症率を有する最も頻度の高い 2 次性高血圧症であるが、その多くは的確な診断をされていない。選択的副腎静脈サンプリングにて片側アルドステロン過剰分泌が証明されれば、病側副腎を鏡視下に全摘出することで高血圧症の軽快・治癒が可能であることが認識され、内分医学会でも治療のガイドラインとなった。アルドステロン過剰分泌の局在診断には副腎静脈サンプリングが必須とされたが、サンプリングは手技的成功率が 70% 程度の状態であった。研究開始時既に我々は、以前の科学研究費での成果として、副腎静脈の CT 描出に成功する成果を挙げいずれも英文論文として発表済みであり、それを基に 99% の成功率で選択的副腎静脈サンプリングを施行できていた。さらに、我々は高血圧患者 1 万人を対象として血中アルドステロンをスクリーニングする原発性アルドステロン症の大規模スタディー (アルドステロン症仙台スタディー) を開始した時点でもあり、原発性アルドステロン症の再認識と共に症例数の増加が予想されていた。従来の鏡視下手術のみで多くの症例の治療は今後困難になることが予想されるため、より低侵襲な治療の必要性があると考えられた。

## 2. 研究の目的

潜在的症例数が多くしかも良性疾患であることを考慮するとインターベンショナルラジオロジー (IVR) の技術を用いたより低侵襲な治療法の開発が望まれる。重症高血圧により全身状態不良で手術が困難な症例には IVR 治療はとくに有用と考えられる。アルドステロン過剰分泌根治術を目指した IVR 器具の開発を行い、方法を確立し、我が国に 400 万人程存在すると思われる本疾患に対して広く低侵襲的根治術を施行することを目

標に、ラジオ波による副腎腺腫の低侵襲焼灼術の完成を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 血管モデルでの検討

東北大学流体科学研究所との協力の下に、MDCT (マルチディテクター CT) の 3 次元画像データに基づいて、副腎サンプリングカテーテル挿入シミュレーション用の血管モデルを開発し、これにより操作性のよいカテーテルを開発する。

### (2) 動物実験による焼灼効果検討

ラジオ波焼灼条件の最適化のために、豚・牛摘出副腎および豚生体副腎の焼灼を施行し、脂肪分の多い副腎に対する焼灼効果を病理学的に検討して、物理的焼灼条件の検討を行う。豚生体での副腎焼灼実験では、血流による臓器冷却効果を考慮した焼灼度の検討を行う。臨床応用を行う際には、隣接する膵臓、消化管の焼灼が懸念されるため、周辺臓器への焼灼危険性のモデルを作成し、安全性の確保に向けた実験を行う。

### (3) 臨床応用

倫理委員会の承認を得た上で、片側アルドステロン過剰分泌による原発性アルドステロン症症例に対するラジオ波アブレーション治療の初期臨床応用を行う。IVR 治療後の血中アルドステロン濃度および蓄尿中アルドステロン量を主要評価項目とし、術中血圧変動とその対策、合併症の有無と程度、について評価する。

### (4) 医療経済的解析

超選択的副腎静脈サンプリングによる副腎内微小腺腫局在診断能の精度検討、およびサンプリングに基づく治療の医療経済的効果の検討を行う。

## 4. 研究成果

静脈造影下 CT にて抽出した 3D データに基づき初期静脈模型が作成できた。さらに、MDCT (マルチディテクター CT) の 3 次元画像データと副腎静脈サンプリング時に IVR-CT システムにより経カテーテル的静脈造影下に撮像した CT アンギオグラフィーの

医用画像DICOMデータの両者に基づいてさらに詳細な副腎静脈データを解析し、副腎内静脈分枝を含んだ実物大の副腎静脈血管モデルが完成した。完成度は高く、このモデルを基に副腎静脈内へのカテーテル留置法を考案し、日本インターベンショナルラジオロジー学会にて発表した。実際のカテーテル手技訓練のハンズオンが施行でき、実用に耐えるモデルであることが実証された。(図1)

動物実験は、当初豚副腎での机上試験にて焼灼度の最適化を行う予定であったが、豚正常副腎は予想よりも薄く、副腎腺腫を対象とする焼灼範囲(10-25mm)の評価には限界があるため、牛摘出副腎での評価を主体とすることにした。リジッドタイプのRFデバイス(セロンプロサーミアプリケーター)でのラジオ波焼灼システム(パイポラRFAシステムCelonPOWER)により、2極針を用いての300~500kHzの高周波電流、40W程度の出力で副腎腺腫組織の焼灼が可能なが目視および病理学的検討にて示された。(図2)

周辺臓器への焼灼危険性モデルを牛副腎と脂肪組織で形状をシミュレーションして、後腹膜脂肪織内の副腎と周囲脂肪織および近傍危険臓器を模した焼灼モデルでの実験においては、周辺危険臓器と副腎の間に5mmの脂肪組織介在があれば、周辺臓器への有意な焼灼を起こさずに、副腎が焼灼されることが示された。

摘出副腎実験では、最終的にリジッドタイプのラジオ波焼灼針では、10mmまでの腺腫はパイポラ焼灼針の1本穿刺、15mmまでは2本の先端部分穿刺、25mmまでは2本の全体穿刺(計4電極)にて完全焼灼可能であることが判明した。5mmの脂肪組織介在があれば周辺危険臓器の焼灼が回避されることが示された。

豚生体による焼灼実験にて、副腎焼灼において生体血流の冷却効果の焼灼範囲への影響はほとんどないことが判明した。しかし、副腎焼灼中にはカテコラミンの遊離によると思われる術中収縮期血圧270mmHg程の血圧上昇が認められた。対策として、アルファブロッカーないしカルシウムチャンネルブロ

ッカーの術中投与により術中血圧を安全な範囲に抑えられることが見いだされた。

これらの結果を基に焼灼のドジメトリテーブルが決定したため、臨床試験のプロトコルを作成し、PMDA相談を経て治験届が受理された。実際に2症例にIVR治療を施行し、主要評価項目である、血中および蓄尿中アルドステロンを正常化させることができた。

(図3)

本研究の目指す治療の医療経済的観点からの妥当性の検討は、本態性高血圧症例の血圧コントロール程度毎の予後と合併症発症率の文献的データとの比較を基にマルコフモデルを用いた解析を完成し、高血圧の標準的診断よりもレニン・アルドステロン比を積極的に検査して原発性アルドステロン症を治療することが医療経済的にも有利であるとの結果を得た。

研究当初に目標とした、「原発性アルドステロン症の低侵襲IVR治療の臨床応用開始」が本研究により達成された。今後は、さらに症例を増やし、開発した治療方法の安全性と有効性を多数例、多施設研究にて証明することを目指してさらに研究を継続する。



Figure 1. Adrenal venous model generated by using MDCT image and CT during adrenal venography.

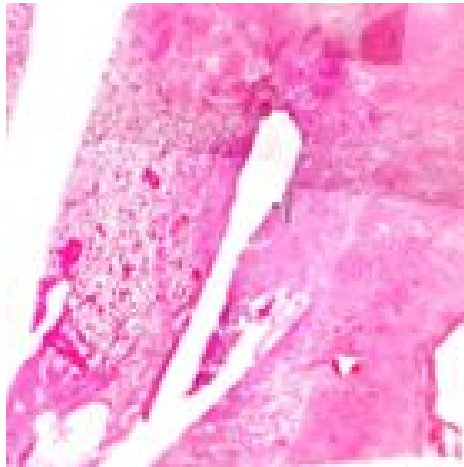


Figure 2. Pathological specimen of bovine adrenal gland after radiofrequency ablation shows complete ablation of the target area.

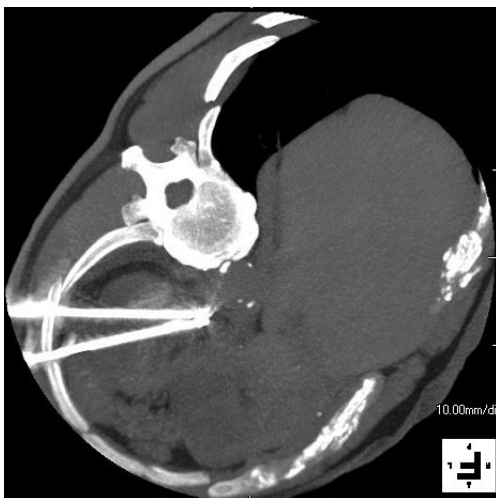


Figure 3. CT guided radiofrequency ablation of the aldosterone producing adenoma. Bipolar ablation needle is inserted with CT fluoroscopic guidance. Serum aldosterone level became normal after the interventional radiological treatment.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Takanami K, Kaneta T, Morimoto R, Satoh F, Nakamura Y, Takase K, Takahashi S. Characterization of lipid-rich adrenal tumors by FDG PET/CT: Are they hormone-secreting

or not? Ann Nucl Med.

2014 年 2 月 28 巻(2)145-153.

doi:10.1007/s12149-013-0793-6.Epub 2013

Nov 24. 査読あり

岩倉芳倫、森本玲、工藤正孝、村上治、小野美澄、柳澤紀子、清元秀泰、高瀬圭、清治和将、高橋昭喜、石戸谷滋人、荒井陽一、中村保宏、鈴木貴、笹野公伸、伊藤貞嘉、佐藤文俊. 初診時CKDを合併したPA症例の臨床上特徴及び治療予後に関する検討. 日本内分泌学会雑誌. 2011年 87 巻 56-58. 査読無し

〔学会発表〕(計 11 件)

高瀬圭、第 86 回内分泌学会学術総会  
原発性アルドステロン症の画像診断と副腎静脈サンプリング  
2013 年 4 月 25 日、仙台

高瀬圭、第 32 回日本画像学会  
副腎腫瘍の画像診断と静脈サンプリング  
2013 年 2 月 23 日、東京

〔図書〕(計 1 件)

高瀬圭、メディカルビュー社、「『AVSの手技』. 高血圧診療のポイント 原発性アルドステロン症診断の為に副腎静脈採血(AVS)のコツと判定法」  
2012 年 9 月、31 - 35 ページ

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

高瀬 圭 (TAKASE, KEI)  
東北大学・大学病院・准教授  
研究者番号: 60361094

(2)研究分担者

太田 信 (OTA, MAKOTO)  
東北大学・流体科学研究所・准教授  
研究者番号: 20400418

森本 玲 (MORIMOTO, RYOU)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号: 30547394

清治 和将 (SEIJI, KAZUMASA)  
東北大学・大学病院・講師  
研究者番号: 50400247

佐藤 文俊 (SATOU, FUMITOSHI)  
東北大学・大学病院・講師

研究者番号：70343051

(3)連携研究者

佐藤 美帆 ( SATOU, MIHO )

東北大学・医学系研究科・助手

研究者番号：70579622