様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ５ 月 ３１ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ１１０６２

研究課題名（和文）原発性アルドステロン症：超選択的副腎静脈サンプリングに基づく機能温存手術の完成

研究課題名（英文）Primary aldosteronism: Establishment of tissue-sparing adrenalectomy according to the results of segmental adrenal venous sampling

研究代表者
石戸谷　滋人（ISHIDOYA, SHIGETO）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：００３４４６５６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：原発性アルドステロン症（PA）患者に対する腹腔鏡手術のもたらす生活の質(QOL)改善効果について、RAND 36-Item Health Survey (SF-36)とInternational Prostate Symptom Score (IPSS)を用いて探索した。日本人PA患者は健常者に比べて全体的健康感（GH）が損なわれていた。4つの身体的健康ドメインにおいては、GHは術後に有意に改善が見られた。4つの精神的健康ドメインにおいては、活力、社会生活機能、心の健康が術後有意に改善した。PA患者は夜間頻尿に煩わされていたが、手術介入により有意に改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
原発性アルドステロン症において、副腎静脈サンプリングに基づいた腹腔鏡下副腎全摘術/部分切除術は高血圧や高アルドステロン血症による臓器障害を治療・予防する。さらには、患者自体が実感するところの生活の質をも改善することが本研究で明らかとなった。原発性アルドステロン症の潜在患者は多く、この研究結果は、手術介入によりこの疾患の患者に福音をもたらすエビデンスの一つとして重要と思われる。

研究成果の概要（英文）：We evaluated whether laparoscopic adrenalectomy (ADX) would improve general health-related quality of life (HRQOL) and nocturia for patients with primary aldosteronism (PA). A total of 173 patients were asked to fill out the HRQOL questionnaires RAND 36-Item Health Survey (SF-36) and International Prostate Symptom Score (I-PSS) preoperatively. Patients were associated with significantly low score of General Health domain compared with normal Japanese population. Among 4 physical domains, General Health scored significantly higher throughout the post-operative period. Among 4 mental domains, scores of Vitality, Social Function, and Mental Health significantly increased after ADX. Patients with PA were suffered from average 2.6 times of urination per night, which significantly decreased after ADX. ADX for PA patients generally improved HRQOL for 2 years. Patients with PA were associated with nocturia which was significantly recovered by ADX.

研究分野：医歯薬学

キーワード：原発性アルドステロン症　腹腔鏡手術　副腎静脈サンプリング　部分切除術

## １．研究開始当初の背景

前々回の研究（基盤 C 課題番号 22591804：平成 22～24 年度.研究代表者　石戸谷滋人）、前回の研究（基盤 C 課題番号 25462532：平成 25～27 年度.研究代表者　石戸谷滋人）の遂行課程で、原発性アルドステロン症における(1)両側手術の安全性、妥当性 (2)両側性疾患の一方の全摘－対側部分切除における対側副腎機能の温存 (3)片側/両側部分切除を合目的的に遂行する手段となる選択的副腎静脈サンプリング手法の開発　が確立され、報告した。

## ２．研究の目的

過去 6 年間の先行研究で、原発性アルドステロン症に対する技術的な面での確立（腹腔鏡手術、部分切除術、選択的副腎静脈サンプリングなど）と他覚的なアウトカム（降圧効果、血清アルドステロン値の低下、降圧薬の減少など）の探求と確認、報告はほぼ達成された。最終段階である本研究では、安全確実な副腎静脈サンプリングと腹腔鏡手術、満足できる内分泌学的効果を継続的に達成し続ける一方で、患者自身が実際に幸福感、満足を得ているかを明らかにしたく、主観的な QOL アウトカムに主眼を置いた、前向きな研究を推進した。

## ３．研究の方法

東北大学病院で原発性アルドステロン症と診断され、腹腔鏡下副腎全摘術（または部分切除術）を受けた 202 名を対象として QOL アウトカム研究を遂行した。東北大学医学部倫理委員会の承認を得た後に、患者全員に対して文書で了解を得、RAND 36-Item Health Survey (SF-36)と International Prostate Symptom Score (IPSS)による QOL 調査を(1)手術前、(2)術後 6 ヶ月、(3)術後 1 年、(4)術後 18 ヶ月　(5)術後 2 年と前向きに縦断的に施行した。SF-36 の目的は腹腔鏡下副腎手術を受けた患者が自覚的満足も得られているという作業仮説を確認することである。IPSS の目的はこの手術を受けることによって排尿、特に夜間頻尿に対していかなる影響を及ぼすかを探索することにある。

## ４．研究成果

今回対象とした 202 名のうち、研究の基準に該当し十分な回答が得られた 173 名の原発性アルドステロン症患者を対象とした。

SF-36 解析：

２つの質問票の回収率はそれぞれ術前：100% (n=173), 術後６ヶ月：77.5% (n=134), 術後１年：68.8% (n=119), 術後 18 ヶ月：51.4% (n=89), 術後 2 年：49.1% (n=85)であった。

　原発性アルドステロン症手術に関する QOL アウトカムの先行研究では、オーストラリアの Sukor 等による小規模パイロットスタディがある（Sukor N, et al. J Clin Endocrinol Metab 95:1360, 2010）。この疾患の患者が治療前にどのような健康尺度が損なわれているのか、日豪両国の健常人との比較を含めて検討したものが表１である。本研究の対象群では全体的健康感 (GH)ドメインが日豪両国の健常者に比べて有意に低下していることが分かった ($p<0.05$)。

**表１**

| domain | Sukor (N=22) [3] | Australian general population (N=15,938) [3] | Japanese general population (N=2,279) [7] | Present study (N=173) |
|---|---|---|---|---|
| Physical function (PF) | 77.0 ±20.6 | 87.4 ±19.7 | 89.1 ±13.9 | 85 ±18 |
| Role limitation due to physical problems (RP) | 62.5 ±40.6 | 84.5 ±31.9 | 89.2 ±18.8 | 79 ±25 |
| Bodily pain (BP) | 73.3 ±25.5 | 79.1 ±23.6 | 73.8 ±22.4 | 80 ±23 |
| General health (GH) | 64.6 ±19.0 | **73.8 ±19.2*** | **62.9 ±18.8**** | **53 ±17*,**** |
| Vitality (VT) | 45.2 ±19.5 | 65.6 ±19.0 | 62.8 ±19.5 | 59 ±21 |
| Social function (SF) | 81.3 ±18.4 | 86.0 ±21.3 | 86.4 ±19.4 | 80 ±23 |
| Role limitation due to emotional problems (RE) | 72.7 ±38.0 | 84.6 ±31.0 | 87.8 ±20.0 | 81 ±25 |
| Mental health (MH) | 72.4 ±12.7 | 75.7 ±16.7 | 71.6 ±18.6 | 68 ±20 |

この対象群において腹腔鏡手術後の健康尺度の 2 年間の変化を記したものが表 2 である。4 つの身体的なドメインのうち、身体機能 (PF), 日常役割機能―身体 (RP), そして体の痛み (BP) は術前後を通じて有意な変化を示さなかった。一方 GH ドメインは術後より有意に改善していた。4 つの精神的なドメインのうち、活力 (VT) と社会生活機能 (SF) は 18 ヶ月と 2 年の時点で有意に改善していた。 (それぞれ $p<0.05$)。心の健康 (MH)も術後 1 年目の時点を除いて一貫して改善を示していた。日常役割機能―精神 (RE)だけは術後に有意な改善が認められなかった。

**表２**

| Physical function (PF) | | | | p Value vs baseline | Vitality (VT) | | | | p Value vs baseline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline | 85 | ± | 18 | | Baseline | 59 | ± | 21 | |
| 6M | 85 | ± | 19 | 0.349 | 6M | 62 | ± | 21 | 0.175 |
| 12M | 84 | ± | 20 | 0.159 | 12M | 61 | ± | 23 | 0.330 |
| 18M | 84 | ± | 19 | 0.729 | **18M** | **65** | **±** | **20** | **0.015** |
| **24M** | **88** | **±** | **15** | **0.088** | **24M** | **65** | **±** | **18** | **0.035** |
| **Role limitation due to physical problems (RP)** | | | | | **Social function (SF)** | | | | |
| Baseline | 79 | ± | 25 | | Baseline | 80 | ± | 23 | |
| 6M | 82 | ± | 25 | 0.103 | 6M | 82 | ± | 23 | 0.365 |
| 12M | 78 | ± | 29 | 0.27 | 12M | 83 | ± | 18 | 0.277 |
| 18M | 82 | ± | 24 | 0.442 | 18M | 85 | ± | 20 | 0.203 |
| 24M | 85 | ± | 19 | 0.121 | **24M** | **87** | **±** | **18** | **0.030** |
| **Bodily pain (BP)** | | | | | **Role limitation due to emotional problems (RE)** | | | | |
| Baseline | 80 | ± | 23 | | Baseline | 81 | ± | 25 | |
| 6M | 80 | ± | 22 | 0.288 | 6M | 83 | ± | 25 | 0.164 |
| 12M | 78 | ± | 25 | 0.548 | 12M | 81 | ± | 28 | 0.332 |
| 18M | 78 | ± | 24 | 0.903 | 18M | 83 | ± | 25 | 0.217 |
| 24M | 78 | ± | 24 | 0.856 | 24M | 87 | ± | 19 | 0.098 |
| **General health (GH)** | | | | | **Mental health (MH)** | | | | |
| Baseline | 53 | ± | 17 | | Baseline | 68 | ± | 20 | |
| **6M** | **59** | **±** | **19** | **0.001** | **6M** | **72** | **±** | **21** | **0.017** |
| **12M** | **58** | **±** | **18** | **0.045** | 12M | 71 | ± | 22 | 0.121 |
| **18M** | **57** | **±** | **18** | **0.029** | **18M** | **74** | **±** | **19** | **0.014** |
| **24M** | **58** | **±** | **18** | **0.013** | **24M** | **75** | **±** | **17** | **0.009** |

Data are presented as mean ± standard deviation.

I-PSS 解析：

IPSS における各スコアの平均値を表 3 に示す。トータルの IPSS スコアには術前後を通じて変化が認められなかった。原発性アルドステロン症は一晩 2 回以上の夜間頻尿を有していた。この減少は腹腔鏡手術介入後 6 ヶ月目で有意に改善し、その効果は 2 年目まで持続していた($p<0.001$)。

**表３**

| IPSS | | | | p Value vs baseline | | Nocturia | | | | p Value vs baseline | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline | 11.6 | ± | 5.7 | | | Baseline | 2.6 | ± | 1.2 | | |
| 6M | 11.3 | ± | 5.7 | 0.631 | | 6M | 2.1 | ± | 0.9 | <0.0001 | |
| 12M | 11.5 | ± | 5.9 | 0.905 | | 12M | 2.2 | ± | 1.0 | <0.001 | |
| 18M | 11.4 | ± | 6.1 | 0.799 | | 18M | 2.2 | ± | 1.1 | <0.005 | |
| 24M | 11.0 | ± | 5.5 | 0.452 | | 24M | 2.1 | ± | 0.9 | <0.0001 | |

**考察**

本研究は、原発性アルドステロン症において手術のもたらす QOL 改善効果を前向きに大規模に探索した初の研究である。先行６年間の研究で、原発性アルドステロン症の外科治療においては局在診断が極めて重要で、CT 等の画像のみでは不十分であり、正確な副腎静脈サンプリングが必須であること、また、その結果に基づいた腹腔鏡下副腎全摘術や部分切除術は技術的に極めて安全確実に施行し得ること、その結果として血清アルドステロン値は正常化し、高血圧は改善/治癒し、降圧剤は減少することを実証し、種々の論文で報告してきた。今回は、研究対象を客観指標から主観的なアウトカムに転じて QOL 調査を行ったものである。当初の仮説通りに、日本の原発性アルドステロン症患者においても全般的健康感（GH）が大きく損なわれていることが確認された。この現象は術後早期に改善されている。この理由としては、高血圧が大幅に改善したこと、降圧剤が減量されたことによる効果が大きいと想像される。SF-36 においては、身体的尺度よりも精神的尺度の方がより改善度が高かったのは注目に値する。この疾患は内科的な慢性疾患であり、具体的な身体症状を患うと言うよりは長期にわたる高血圧との併存状態にあることが背景となっていると考えられた。

実臨床において原発性アルドステロン症患者は、男女ともに年齢に比して夜間頻尿が多いことに気付いていた。本研究ではこの夜間頻尿にも着目した。仮説通りに、健常者に比して夜間頻尿の割合が有意に高いこと、そして手術介入により改善することが示された。何が有効であったのかは今後の課題である。夜間の尿産生に影響したのは血圧（糸球体血圧）か血清アルドステロン濃度か、または他の因子か、大変興味深い。本研究においては、薬物治療群に対する解析が行われておらず、limitation である。降圧効果は達せられても、降圧治療が長期に持続する群でどのような QOL 変化が観察されるのかも今後の課題と考えられる。これらの成果の一端は International Journal of Urology に上梓された。

**結論**

原発性アルドステロン症に対する腹腔鏡下副腎摘出術は、降圧効果のみならず、患者自体の健康関連 QOL を総合的に改善することが分かった。また原発性アルドステロン症患者は夜間頻尿を随伴している頻度が高く、これは手術により改善することも明らかになった。

**５．主な発表論文など**

［雑誌論文］（計 8 件）

1） Sato S, Kawasaki Y, Ito A, Morimoto R, Shimada S, Sato T, Izumi H, Kawamorita N, Yamashita S, Mitsuzuka K, Arai Y. Improvement of Cardiac Function by Laparoscopic Adrenalectomy in a Patient with Severe Heart Failure Attributable to Primary Aldosteronism. Tohoku J Exp Med（査読あり） . 2019; 248(1); 31-36. doi: 10.1620/tjem.248.31.

2） Ishidoya S, Kawasaki Y, Namiki S, Morimoto R, Takase K, Ito A.
Changes of quality of life after laparoscopic adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: Prospective 2 year longitudinal cohort study in a Japanese tertiary center. Int J Urol（査読あり）. 2019 May 15; doi: 10.1111/iju.14016.

3） Takahashi Y, 他 10 名, Morimoto R, Satoh F, Takase K. Image quality and radiation dose of low-tube-voltage CT with reduced contrast media for right adrenal vein imaging. Eur J of Radiol （査読あり）. 98; 150-157, 2018

4） Morimoto R, Omata K, Ito S, Satoh F. Progress in the Management of Primary Aldosteronism. Am J of Hypertension （査読あり）. 13; 31(5); 522-531, 2018

5） Morimoto R, 他 9 名. Rapid Screening of Primary Aldosteronism by a Novel Chemiluminescent Immunoassay. Hypertension （査読あり）70(2);334-341, 2017

6） Morimoto R, 他９名, Kawasaki Y, Ishidoya S, Nakamura Y, Arai Y, Takase K, Sasano H, Ito S, Satoh F. A case of bilateral aldosterone-producing adenomas differentiated by segmental adrenal venous sampling for bilateral adrenal sparing surgery. Journal of human hypertension （査読あり）. 30(6); 379-385, 2016. doi: 10.1038/jhh.2015.100.

7） Iwakura Y, Ito S, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Nezu M, Takase K, Seiji K, Ishidoya S, 他６名.Renal resistive index predicts postoperative blood pressure outcome in primary aldosteronism. Hypertension （査読あり）. 67(3); 654-656, 2016. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05924

8） 石戸谷滋人、他 3 名. 副腎腫瘍の周術期管理：原発性アルドステロン症
日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌（査読無し） 33(1);23-26, 2016

［学会発表］（計 6 件）

1) 川崎芳英、石戸谷滋人、伊藤明宏、海法康裕、三塚浩二、他 4 名、森本玲、荒井陽一. QOL からみた高齢原発性アルドステロン症患者に対する腹腔鏡下副腎摘除術の有用性の検討. 第 29 回日本内分泌外科学会総会 2017.5.18~19 神戸国際会議場

2) Kawasaki Y, Kaiho Y, 他 5 名, Mitsuzuka K, Ito A, Ishidoya S. Short-term impact on health-related quality of life of laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism in Japanese patients 2017 annual AUA Meeting, 2017.5.12~16, Boston, USA

3) 川崎芳英、海法康裕、伊藤明宏、森本玲、他 5 名、三塚浩二、石戸谷滋人、荒井陽一. 原発性アルドステロン症に対する腹腔鏡下副腎摘除術が及ぼす QOL への影響.

第 105 回日本泌尿器科学会総会　2017.4.23~25 (鹿児島：鹿児島県民交流センター)

4) Kawasaki Y, Kaiho Y, Ito A, Mitsuzuka K, 他 4 名, Morimoto R, Ishidoya S, Takase K, Arai Y. Medium-Term Outcomes after Laparoscopic Adrenalectomy for Primary Aldosteronism.2016 annual AUA Meeting, 2016.5.6~10, San Diego, USA

5) 森本 玲、川崎 芳英、石戸谷 滋人、他６名、高瀬 圭. 副腎 パネルディスカッション「副腎腫瘍診療に求められるパートナーシップ」機能性副腎腫瘍の外科治療に際して内科医に期待される役割；原発性アルドステロン症とクッシング症候群
第 104 回日本泌尿器科学会総会　2016.4.23~25 (仙台)

6) 川崎 芳英、石戸谷 滋人、海法 康裕、森本 玲、他 5 名、伊藤 明宏、高瀬 圭. 腹腔鏡下副腎摘除術が施行された原発性アルドステロン症患者の中期的な予後の検討
第 104 回日本泌尿器科学会総会　2016.4.23~25 (仙台)

## ６．　研究組織

(1) 研究分担者

川崎　芳英（YOSHIHIDE KAWASAKI）
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：80722256

高瀬　圭　（KEI TAKASE）
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：60361094

海法　康裕（YASUHIRO KAIHO）
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：30447130

森本　玲（RYO MORIMOTO）
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：30547394

伊藤　明宏（AKIHIRO ITO）
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：70344661

三塚　浩二（KOJI MITSUZUKA）
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：80568171