

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591804

研究課題名（和文）両側性アルドステロン産生（微小）腺腫に対する外科治療体系の確立

研究課題名（英文）Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy for patients with bilateral aldosterone-producing (micro)adenoma: Assessment of feasibility and potential indication

研究代表者

石戸谷 滋人 (ISHIDOYA SHIGETO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：00344656

研究成果の概要（和文）：

原発性アルドステロン症（PA）において、アルドステロン産生微小腺腫に対する片側副腎摘出術の有用性と、両側性腺腫に対する両側一期的腹腔鏡手術の安全性を検索。①片側過剰分泌の174例と②両側性疾患45例に対して、各々腹腔鏡下片側、両側副腎摘出術を施行した。①片側例の場合、術後にアルドステロン濃度は有意に低下（ $p < 0.01$ ）、高血圧の治癒/改善率は89.1%であった。②両側副腎手術は安全に遂行可能で、副腎不全を経験しなかった。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated the feasibility and outcomes of laparoscopic adrenalectomy (LA) for patients with unilateral/bilateral aldosterone-producing adenomas. All patients with primary aldosteronism (PA) were conducted adrenal venous sampling and were decided hyper-secreting side(s). ①A total of 174 cases with unilateral PA received unilateral total LA. All procedures were safely performed. Nearly one fourth of them were aldosterone-producing microadenoma. Plasma aldosterone concentration and anti-hypertensive drugs were significantly decreased after surgery ($p < 0.01$, $p < 0.05$). Hypertension was cured/improved in 89.1% of patients. ② A total of 45 patients with bilateral adrenal disease (including 29 cases of bilateral PA) were performed simultaneous bilateral LA. All procedures were also safely accomplished without adrenal insufficiency. Patients undergoing adrenal-sparing bilateral LA required glucocorticoid replacement; however, all discontinued within 24 months. Either unilateral or bilateral LA was safely performed. These procedures for patients with unilateral/bilateral PA could bring about satisfied surgical and endocrinological outcomes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学・副腎外科学

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、両側手術

1. 研究開始当初の背景

原発性アルドステロン症（PA）は全高血圧患者の 5~10%、若年層を含めて最低でも 120 万人以上の潜在患者が存在する（高血圧治療ガイドライン 2009）。その局在診断に当たっては、副腎静脈サンプリング（AVS）の適用が強く推奨されるようになった（米国内分泌学会ガイドライン、日本内分泌学会診療ガイドライン）。東北大学では以前より積極的に AVS の手技確立に努め、困難とされていた右副腎中心静脈へのカニューレションも CT による血管走行の事前把握によりほぼ克服した。その結果判明してきた事実は、AVS で局在診断が確定する PA のかなりの部分が、CT では腺腫が同定出来ないこと、そして両側例が非常に多いことである。このように、従来の PA の病型分類では説明の付かない病態が多数出現して来たため、東北大学では独自に新たな病型分類を提案している。アルドステロン産生微小腺腫は“アルドステロン産生能を強く有するミリ単位の腺腫”で、病理学上は、“びまん性両側性にアルドステロンを過剰分泌する特発性アルドステロン症（IHA）”とは明らかに異なる病態である。

2. 研究の目的

東北大学泌尿器科ではこのような新概念（微小腺腫）をも含む PA 患者に対して積極的に腹腔鏡下副腎手術を行い、本邦随一の症例数（年間約 50~70 例）に達した。

PA のガイドラインでは両側性 PA に対しては薬物療法を推奨しているが、我々は両側性 PA 症例に対しても外科治療（両側一期的腹腔鏡手術）により、高血圧を中心とした病態を

改善し得るのではないかと考えた。本研究の目的は、CT では同定できないアルドステロン産生微小腺腫に対する片側副腎摘出術の有用性を証明すること、そして両側性の PA に対する両側一期的腹腔鏡手術の安全性と有用性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 対象者

東北大学腎高血圧内分泌内科においてスクリーニング検査および機能確認検査（カプトプリル負荷試験等）を受け、PA と診断された症例のうち、外科治療を希望した群を対象とした。全症例が東北大学放射線科において CT 検査および副腎静脈サンプリングを受け、責任病側（左側、右側、両側のいずれか）が決定された。左右差の判定基準は以下の 2 法を用いた。

①ACTH 負荷後の副腎静脈血漿アルドステロン濃度が 1,400ng/dl 以上であればその側が過剰分泌側と判定する。

②ACTH 負荷後のアルドステロン/コルチゾール比（A/C 比）を左右で算出、lateralized ratio=（高値側の副腎静脈 A/C 比）÷（低値側の副腎静脈 A/C 比） ≥ 2.6 の場合、高値側の片側病変とする。

この段階で CT 陰性で左右差を示さない症例は特発性アルドステロン症として除外されている。

(2) 方法

片側性および両側性 PA は、東北大学泌尿器科において全身麻酔下に一期的片側/両側腹腔鏡下副腎摘出術が施行された。手術は経

腹的もしくは経後腹膜に施行し、原則的に片側に4本のポートを設置した。解析した症例は片側例174例、両側例45例（そのうち純粋なPAは29例）である。これらの症例に対して周術期の外科的アウトカム、内分泌学的アウトカム（降圧剤数、血漿アルドステロン濃度、血圧など）を検索した。

全手術症例のうち、同意を得られた群に対して生活の質（QOL）調査として Short Form-36（SF-36）と国際前立腺症状スコア（IPSS）による2年間の縦断的調査（術前、術後3ヶ月、6ヶ月、1年、2年）を行った。

これらの研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て、全症例に対して文書での同意取得の下に遂行された（No. 2009-156）。

4. 研究成果

（1）アルドステロン産生微小腺腫に対する片側腹腔鏡下副腎摘除術の有用性

副腎静脈サンプリングの結果に基づいて施行された片側副腎手術症例の内訳を表1に示す。

表1

	N=174
年齢 平均値+ SD (年齢)	52.0±11.4
性別：男	93 (53.4%)
女	81 (46.6%)
Body mass index	24.3 (17.6-43.6)
血漿アルドステロン濃度 (ng/dL)	22.6 (6.9-82.1)
血漿レニン活性 (ng/ml/hr.)	0.2 (0.2-11.2)
カリウム (mEq/L)	3.1 (1.7-4.1)
高血圧罹病期間 (年)	10 (1-42)

我々は従来から、外科治療に即したPAの分類法として、CTで同定可能な腺腫をI型、微小腺腫をII型、IHAをIII型とし、さらに片側疾患をA、両側疾患をBと分類してきた。

これに基づいて174例を分類すると、約3/4がI-A、残り1/4はII-A、いわゆるアルドステロン産生微小腺腫であった（表2）。周術期にmajorな合併症（Clavien Grade \geq 3）や開放手術への移行を経験しなかった。

表2

病型分類	N=174	CT所見
I-A (片側マクロ腺腫)	129 (74.1%)	115例はAVSの結果に一致 14例はCT上両側に腫瘤
II-A (片側微小腺腫)	42 (24.1%)	38例はCT上腫瘤見えず 4例は対側に非機能腺腫
III (過形成)	3 (1.8%)	CT上は腺腫見えず

CT所見とAVSによる過剰分泌側とは必ずしも一致せず、CTのみに頼った手術プランニングの危険性が改めて示された。3例は微小腺腫（II-A）の術前診断の下全摘術を行ったが、病理結果は過形成であった。

内分泌学的アウトカムを表3に示す。術後1ヵ月で降圧剤は明らかに減少し、高血圧の治癒または改善率は約9割に達した。術後に血漿アルドステロン濃度が正常化したにも関わらず高血圧が改善しなかった群は、高血圧の罹病期間が10年を越えて長期にわたった症例が多かった。

表3

	術前	術後(1ヵ月)	P値
血漿アルドステロン濃度(ng/dL)	22.6 (6.9-82.1)	6.02 (1.3-42.7)	p<0.01
血漿レニン活性 (ng/ml/hr.)	0.2 (0.1-11.2)	0.4 (0.1-10.8)	N.S.
降圧剤数	3 (1-11)	1 (0-11)	p<0.05
高血圧の治癒/改善数(%)	-	155/174 (89.1%)	

（2）両側一期的副腎腹腔鏡手術の安全性・有用性

本研究では45症例に対して一期的両側性副

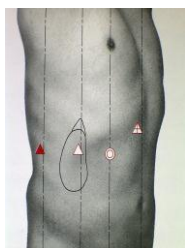
腎手術を施行、安全性解析の観点から 29 例の PA に加えて 16 例の他疾患も解析対象とした。その内訳を表 4 に示す。

表 4

	value
年齢 中央値 ±SD	50.0 ± 12.2 (27-73)
男性 / 女性	20/25
BMI 中央値 ±SD	24.7 ± 4.2 (17.5-39.8)
両側性 原発性アルドステロン症	29
両側性 クッシング症候群	4
両側性 褐色細胞腫(MEM 2)	2
両側性 原発性アルドステロン症+ 両側性 サブクリニカルクッシング症候群	3
原発性アルドステロン症+ 対側クッシング症候群	3
原発性アルドステロン症+ 対側非機能性腺腫	3
両側性 転移性腫瘍	1

両側一期的腹腔鏡手術は原則的に経腹的に行い、片側手術と同様のポート位置で開始、片側終了後は体位変換を行って同様のポート設定で対側の手術を行った (図 1)。原則的に一方側を全摘、対側を部分切除 (約 1/3 を残存) している。

図 1 両側一期的腹腔鏡手術のポート位置と術後写真



周術期のアウトカムを表 5 に示す。手術時間、出血量共に許容し得る範囲に留まっており、開放手術への移行も無かった。

表 5

	value
開放手術への移行	0
ポート数: 右	4.4 (3-5)
ポート数: 左	4.1 (3-5)
経腹/後腹膜(90 副腎)	75/15
手術時間 中央値±SD	316.5±87.3 (211-572)分
出血量 中央値 ±SD	0±158.8 (0-850) ml

両側性 PA の 29 例は内分泌学的にも術後に改善し、高血圧コントロールが安定した (データ未発表)。全症例は術後にステロイド補充が必要となったが、重篤な副腎不全を経験しなかった。片側を部分切除した症例は 2 年以内に全例がステロイド補充から離脱した。

考察

現在の PA 治療においては、まだ AVS が十分に普及しておらず、画像で腺腫が同定される PA 症例が腹腔鏡下に摘出されている現状がある。微小腺腫や、ましてや両側性腺腫は手術の対象とならず、これらの群の多くは生涯にわたって薬物療法を受け続けている。

本研究において、新たな二つのエビデンスを確立、公表するに至った。第一には、AVS に基づいたアルドステロン産生微小腺腫への腹腔鏡下患側副腎全摘術は、極めて低侵襲で良好な内分泌学的アウトカムをもたらすということである。第二には、PA を含む両側性副腎疾患において、両側一期的腹腔鏡副腎手術は安全に施行しうると言うこと、そして症例を選べば、やはり良好な内分泌学的アウトカムが得られる可能性を有するということである。

副腎治療において、診断する内分泌内科医と手術する外科医との連携が十分でない場

合には、術後に血漿アルドステロン濃度や高血圧が改善したか否か、フィードバックがなされない場合が多い。術後早々に退院、高血圧が全く改善しないまま、紹介した内分泌内科医の下に戻っていくケースがよく見受けられる。実際に我々のデータでも、CTによる画像情報とAVSによる機能情報の間には大きな乖離があり、CTを鵜呑みにしての摘出術では6割程度の正診率しか得られないことを示している。正しく局在診断が成されたか、手術の最大目的である“アルドステロン過剰分泌の是正と高血圧の改善”は達成されたか、手術する側も常に注意を払う必要がある。

今後の課題としてはまず、本研究の過程で蓄積したQOLデータの解析が上げられる。手術による高血圧の治癒-薬物療法からの解放は肉体型、精神面双方で良好なアウトカムを示してくれるものと期待される。また、高アルドステロン血症の改善が夜間頻尿の改善にも寄与するとの印象を持っており、これも現在解析中である。第二の課題として、経済面での解析の必要性がある。AVSや手術に関しては一時的に高額な医療費を要するが、生涯にわたる薬物療法や過剰アルドステロンから生じ得る種々の二次的合併症（脳血管障害、心疾患、慢性腎臓病、糖尿病等）対策費用を考慮すると、医療経済の面からも手術の方に有用性があると予想される。この二つの課題を解決することによって、PAは薬物療法ではなく手術により治療する疾患であるとの認識が定着するものと考えられる。

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7件)

1. Morimoto R, Kudo M, Murakami O, Takase K, Ishidoya S, Nakamura Y, Ishibashi T, Takahashi S, Arai Y, Suzuki T, Sasano H, Ito S, Satoh F. Difficult-to-control

hypertension due to bilateral aldosterone-producing adrenocortical microadenomas associated with a cortisol-producing adrenal macroadenoma. *J Hum Hypertens.* 25(2): 114-121, 2011. doi: 10.1038/jhh.2010.35. 査読有

2. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, Ishibashi T, Nakamura Y, Sasano H, Arai Y. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: Lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. *Urology* 78; 68-73, 2011. doi:10.1016/j.urology.2010.12.042. 査読有

3. Miyazato M, Ishidoya S, Satoh F, Morimoto R, Kaiho Y, Yamada S, Ito A, Nakagawa H, Ito S, Arai Y. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience. *Int Urol Nephrol* 43, 975-981, 2011. doi: 10.1007/s11255-011-9950-9. 査読有

4. Miyazato M, Yamada S, Kaiho Y, Ito A, Ishidoya S, Arai Y. Lumbar incisional hernia of the kidney after laparoscopic adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Int Urol Nephrol* 43(4):975-81. 2011. doi: 10.1159/000329284. 査読有

5. Ishidoya S. Editorial Comment to Increased expression of CYP17 and CYP11B1 in subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenomas. 査読無
Int J Urol. 2011; 18(10): 697. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02840.x.

6. Kawasaki Y, Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Satoh F, Morimoto R, Nakagawa H, Arai Y. Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: assessment of feasibility and indication. *Int J Urol* 18; 762-767, 2011doi:10.1111/j.1442-2042.2011.02846.x. 査読有

7. Ishidoya S. Editorial Comment from Dr Ishidoya to Polymorphic variation of CYP11B2 predicts postoperative resolution of hypertension in patients undergoing adrenalectomy for aldosterone-producing adenomas. *Int J Urol.* 2012;19(9):820-1. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03059.x. 査読無

[学会発表] (計8件)

1. 石戸谷滋人、川崎芳英、伊藤明宏、海法康裕、森本玲、佐藤文俊、石橋忠司、笹野公伸、荒井陽一「原発性アルドステロン症ガイドライン」に準拠した局在診断に基づく、ア

ルドステロン産生腺腫の大規模治療アウトカム

第 98 回日本泌尿器科学会総会 (2010.4.27~30 盛岡)

2. Shigeto Ishidoya, Akihiro Ito, Haruo Nakagawa, Yoshihide Kawasaki, Fumitoshi Satoh, Tadashi Ishibashi, Yoichi Arai. Single center outcome of laparoscopic adrenalectomy for 237 consecutive patients with aldosterone-producing adenoma: Experience based on the Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2010 AUA annual Meeting (May 29-June 3, 2010 San Francisco)

3. Shigeto Ishidoya, Akihiro Ito, Yoshihide Kawasaki, Yasuhiro Kaiho, Haruo Nakagawa, Yoichi Arai. Experience of laparoscopic adrenalectomy for patients with aldosterone-producing microadenoma

28th World Congress of Endourology (Sep 1~4, 2010 Chicago)

4. 石戸谷滋人、川崎芳英、山田成幸、三塚浩二、宮里実、齋藤英郎、海法康裕、伊藤明宏、中川晴夫、荒井陽一。両側性副腎疾患に対する一期的腹腔鏡下両側手術の経験

第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 (2010.10.21~23 京都)

5. 石戸谷滋人。卒後教育プログラム 内分泌・生殖機能・性機能・副腎腫瘍の実際 原発性アルドステロン症：泌尿器科医が知っておくべき最近の知見

第 99 回日本泌尿器科学会総会 (2011.4.20~24 名古屋)

6. Shigeto Ishidoya, Akihiro Ito, Yoshihide Kawasaki, Minoru Miyazato, Yasuhiro kaiho, Haruo Nakagawa, Yoichi Arai. Single center outcome of laparoscopic adrenalectomy for patients with unilateral aldosterone excess: lateralizing disease based on the results of adrenal venous sampling

2011 AUA annual Meeting (May 14-19, 2011 Washington DC)

7. Shigeto Ishidoya, Akihiro Ito, Yoshihide Kawasaki, Minoru Miyazato, Yasuhiro kaiho, Haruo Nakagawa, Fumitoshi Satoh, Ryo Morimoto, Kei Takase, Yoichi Arai. Preliminary experience of laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy for patients with aldosterone-producing adenoma

27th Annual EAU Congress (February 24-28, 2012 Paris)

8. 石戸谷滋人。卒後教育プログラム 副腎および後腹膜腫瘍の診断と治療

副腎腫瘍の診断・機能評価・外科的治療-PA

を中心に

第 100 回日本泌尿器科学会総会 (2012.4.21~24 東京)

〔図書〕(計 2 件)

1. 石戸谷滋人

金芳堂. 泌尿器科診療ガイド (第一版), 『原発性アルドステロン症』, 2011, 62-64

2. 石戸谷滋人

南江堂. ベッドサイド泌尿器科 (第四版), 『原発性アルドステロン症』『副腎皮質癌』, 2013, 印刷中

〔その他〕

新聞報道

1. 2010.2.21 読売新聞 からだの質問箱 検診で「副腎腫瘍の疑い」

回答者：石戸谷滋人

講演

1. 石戸谷滋人

「原発性アルドステロン症：診断と治療の新展開」

第 16 回奈良県医師会泌尿器科部会 Current Topics in Urology 研究会

平成 22 年 6 月 5 日 (奈良)

2. 石戸谷滋人

「原発性アルドステロン症：診断と治療の新展開」

第 22 回青森内分泌研究会

平成 22 年 7 月 24 日 (弘前：弘前大学)

3. 石戸谷滋人

「原発性アルドステロン症 ～診断と治療の新たな試み～」

第 12 回 岐阜泌尿器科手術手技研究会

平成 22 年 10 月 23 日 (岐阜会館)

4. 石戸谷滋人

「原発性アルドステロン症における新たな診断と治療」

第 75 回 宮城内分泌研究会

平成 24 年 5 月 30 日 (仙台：良陵会館)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石戸谷 滋人 (ISHIDOYA SHIGETO)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：00344566

(2) 研究分担者

荒井 陽一 (ARAI YOICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50193058