

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462532

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探求

研究課題名(英文) Primary aldosteronism: Assessment 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(研究院)・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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：原発性アルドステロン症患者に対して副腎部分切除術の適応はあるか、両側性原発性アルドステロン症患者を対象に解析した。超選択的副腎静脈サンプリングを施行後、腹腔鏡下両側副腎摘除術(部分温存)を施行した。その結果副腎内の静脈分布図が明らかになった。その結果を基に42例に腹腔鏡下両側副腎摘除術(LBASpc)を施行した。全症例でアルドステロン濃度は正常化した。98%の症例で降圧剤の減量が達成された。ステロイド補充からの離脱率は72%であった。LBASpcは適切な症例選択により、両側副腎腺腫による原発性アルドステロン症の治療オプションとなり得る。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether tissue-sparing laparoscopic bilateral adrenal surgery was applicable or not for patients with bilateral primary aldosteronism (PA). Endocrinological examination was conducted for patients with hypertension and PA patients were selected. Segmental adrenal venous sampling (sAVS) was performed for PA patients. Then bilateral intara-adrenal venous map has become apparent which enabled us to recognize the aldosterone-hypersecreting regions. Urologists performed laparoscopic bilateral adrenal surgery with partial conservation (LBASpc) for selected 42 patients with bilateral PA disease. All patients were normalized plasma aldosterone concentration (PAC) and 98% achieved reduction of antihypertensive medication after LBASpc. Moreover, 72% of patients has become free from corticoid replacement therapy (CRT) after surgery. Preoperative PAC was the risk factor for persistent CRT. The study indicated that LBASpc could be applicable for selected patients with bilateral PA.

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

(1) 前回の研究(基盤C 課題番号 22591804 : 平成 22~24 年度. 研究代表者 石戸谷滋人) を進める課程で、両側手術の安全性、妥当性が確認された。更には、両側性疾患の一方を全摘し、対側を部分切除することで、対側副腎の機能温存 = ステロイド補充からの離脱が十分に可能であるという事実も観察された。

(2) 腎臓をはじめ多くの臓器に対する外科手術においては、機能温存、tissue sparing の概念が普及してきている。これらの背景を下に、本研究においては “ 原発性アルドステロン症において、両側性疾患においては機能温存手術(部分切除術) の適応が可能であるか ” 、探索を行った。

2. 研究の目的

原発性アルドステロン症の診断治療ガイドラインにおいては、本疾患に対して “ 片側性疾患で患者が希望すれば全摘術、両側性疾患に対しては薬物療法 ” が標準治療とされている。我々の副腎研究グループは、泌尿器科のみならず腎高血圧内分泌内科、放射線科、病理診断学との連携チームで、本邦有数の疾患数を取り扱っている。本研究の目的は、原発性アルドステロン症患者に対して、機能温存副腎部分切除術の適応はあるか、またどのような患者が適応になり得るのか、まず両側性の原発性アルドステロン症患者を対象に探索的にデータを解析することである。

3. 研究の方法

(1) 腎高血圧内分泌内科のチームは、難治性高血圧患者群に対して原発性アルドステロン症のスクリーニング検査 [血漿アルドステロン濃度 (PAC) と血漿レニン活性 (PRA) の比、

その他] を積極的に行い、対象となる患者をリクルートする。

(2) 副腎内の詳細な静脈分布図の作成
分担研究者高瀬を主体とした放射線科チームは、本研究の基礎となる、超選択的副腎静脈サンプリング (segmental adrenal venous sampling) を施行、副腎内の詳細な静脈解剖図を作成する。

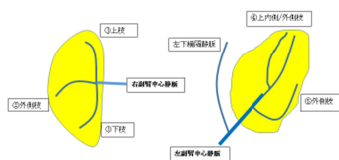
(3) 研究代表者石戸谷、分担者川崎と海法は、各科と協議の上で手術適応と術式を判断、患者に十分なインフォームドコンセントを取得の後に、両側原発性アルドステロン症患者に対して腹腔鏡下両側副腎摘除術 (部分温存) を施行する。得られたデータを集積・解析する。

4. 研究成果

(1) 副腎内静脈分布図の完成

当該研究期間内に、我々の研究チームで原発性アルドステロン症に対して約 500 例の超選択的副腎静脈サンプリングが施行された。その結果、副腎内の詳細な静脈分布図が明らかになり、かつ、それぞれの分枝へのカニューレーションとサンプリングの技術が確立された。右副腎中心静脈は下大静脈から分枝後、さらに 上枝、 外側枝、 下枝に分枝 (支脈) する。 上枝は短肝静脈 (副肝静脈) と共通肝を有することもある。左副腎中心静脈は左腎静脈から分かれて左下横隔静脈を分枝した後、 上枝 (内側枝と外側枝に更に分かれる) と 外側枝とに分かれる (図 1)。これらの結果を下に、実際の超選択的副腎静脈サンプリングでは基本的に、下大静脈、左右副腎中心静脈に加えて上記 5 か所からの検体採取を追加するようになった。

図1 副腎内静脈分布の実際



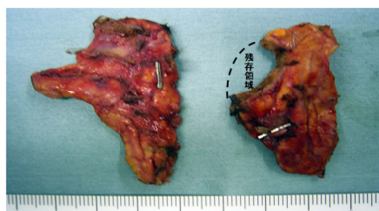
**(2) 両側性原発性アルドステロン症に対する
探索的腹腔鏡下両側副腎摘除術（部分温存）**

(Laparoscopic bilateral adrenal surgery with partial conservation: LBASpc)

対象と研究方法:2000年1月から2011年12月の間に、両側副腎病変に対し、LBASpcが施行されたすべての症例を対象とし患者背景、周術期データ、降圧効果、合併症およびコルチコイド補充療法について解析した。

結果:対象期間に48例で両側手術が施行された。そのうち42例で一期的LBASpcが施行された。

図2: Laparoscopic bilateral adrenal surgery with partial conservation: LBASpc



患者背景と周術期データを表1に示す。分枝採血により過剰分泌が確認されている領域6-8割を部分切除している(図2)。

表1 患者背景と周術期データ

N=42	(range)
Age (median)	52 (25-73)
Sex M/F	17/25
BMI (median)	24.75 (17.85-39.79)
ECOG PS (median)	0 (0-1)
Dominant side (Rt./Lt./bil.)	23/16/3
Hypertensive duration (years)	7 (1-35)
Antihypertensive drugs (mean)	4.6 (1-12)
Preoperative PAC (ng/ml) (mean)	21.79 (4.9-23.8)
Operation time (min) (median)	316 (302-572)
Bleeding (ml) (mean)	41 (0-330)
Clavien grade (median)	1 (1-2)

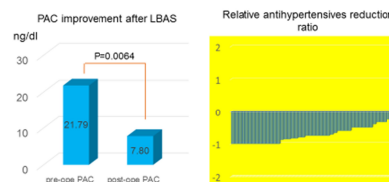
PAC: plasma aldosterone concentration

ア)全症例でLBASpcによりPACは正常化した。LBASpc後、平均観察期間70ヶ月において、98%の症例で降圧剤の減量が達成された(図3)。

イ)ステロイド補充療法: corticoid replacement therapy (CRT)

平均観察期間70ヶ月のステロイド補充からの離脱は72%であった。LBASpc後の血漿アルドステロン値は、恒久的にステロイド補充を要するリスク因子であった。

図3 血清アルドステロン値の変化と降圧効果



考察

原発性アルドステロン症においては、アルドステロン高値そのものが、臓器障害を引き起こすことが報告されているその治療には、まず血中、組織中のPACを正常化させる必要があり、これが薬物療法にはない手術の利点であり、第一目的である。本研究では超選択的副腎静脈サンプリングの手法を活用することにより、両側性原発性アルドステロン症患者に対しても、外科治療により安全確実に完

治へ導き得ることを示した。

結論

左右副腎内静脈分布図を確定した。それに基づく超選択的副腎静脈サンプリングの手技と結果をベースとして、両側性原発性アルドステロン症患者 42 例に LBASpc を施行した。その多くの症例で中期的な降圧効果とステロイド補充からの離脱を達成した。LBASpc は適切な症例選択により、両側性原発性アルドステロン症の治療オプションとなり得る。今後は薬物治療症例との比較により、長期的な有用性の評価が必要と考えられる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

1) 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) 2016 Mar; 67(3); 65460. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05924.

2) Satani N, Ota H, Seiji K, Morimoto R, 他 7 名, Takase K (12 番目). Intra-adrenal aldosterone secretion: Segmental adrenal venous sampling for localization. Radiology (査読あり) . 2016 Jan; 278(1); 265-74. doi: 10.1148/radiol.2015142159.

3) Ota H, Seiji K, Kawabata M, Satani N, Omata K, Ono Y, Iwakura Y, Morimoto R, 他 5 名, Takase K (14 番目). Dynamic multidetector CT and non-contrast-enhanced MR for right adrenal vein imaging: comparison with catheter venography in adrenal venous sampling. Eur

Radiol (査読あり). 2016 Mar; 26(3); 622-30. doi: 10.1007/s00330-015-3872-3.

4) Morimoto R, Satani N, Iwakura Y, Ono Y, Kudo M, Nezu M, Omata K, Tezuka Y, Seiji K, Ota H, Kawasaki Y, Ishidoya S, Nakamura Y, Arai Y, Takase K, 他 3 名. 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). 2015 Nov 5; doi: 10.1038/jhh.2015.100.

5) Satoh F, Morimoto R, 他 9 名, Kawasaki Y (12 番目), Ishidoya S (13 番目), Arai Y, Takase K (15 番目), 他 4 名. Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldosteronism? Euro J Endocrinol (査読あり). 173(4):465-77, 2015

6) 石戸谷滋人. 特集 1. 「外科医が診る副腎疾患」に寄せて. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 (査読なし) 31(3); 165, 2014

7) 石戸谷滋人. 特集 副腎腫瘍を再考する 診断と最新の低侵襲治療. アルドステロン症 臨牀 (査読なし) 68(8), 588-592, 2014

8) Doi M, 他 7 名, Morimoto R, Takase K (10 番目), Ito S, Sasano H, Okamura H. Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 -hydroxysteroid dehydrogenase /isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab (査読あり). 99(2):E257-62, 2014.

9) Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K (5 番目), 他 6 名. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and

prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab* (査読あり). 99(5):1593-8, 2014.

10) 石戸谷滋人、海法康裕、森本 玲、佐藤文俊、荒井陽一. 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン：特に微小腺腫と治療について（総説）. *Jpn J Endourol* (査読なし). 26: 24-28, 2013

11) 宮里実、石戸谷滋人、齋藤誠一、荒井陽一. Cushing・Subclinical Cushing 症候群に対する腹腔鏡下副腎摘除術の長期治療成績. *Jpn J Endourol* (査読あり). 26: 41-44, 2013

12) 石戸谷滋人、海法康裕、荒井陽一. 転移性副腎腫瘍の病態と手術.

日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 (査読あり) 30(1); 45-49, 2013

13) 石戸谷滋人 (1 番目)、他 6 名. 内分泌外科領域で泌尿器科医が用いるアプローチとサージカルデバイス. *日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌* (査読あり) 30(3); 207-211, 2013

14) 並木俊一・伊藤明宏・海法康裕・齋藤英郎・山田成幸・三塚浩二・中川晴夫・荒井陽一・石戸谷滋人・山下慎一. 原発性アルドステロン症に対する腹腔鏡下副腎摘除術後の後出血についての検討. *Jpn J Endourol* (査読あり). 26: 252-256, 2013

15) Ishidoya S. Editorial Comment from Dr Ishidoya to Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy for testosterone-secreting bilateral adrenal tumors. *Int J Urol* (査読なし). 2013 May 2. doi: 10.1111/iju.12190.

[学会発表](計 8 件)

1) 森本 玲、川崎 芳英、石戸谷 滋人、清治 和

将、中村 保宏、笹野 公伸、高瀬 圭、他 3 名. パネルディスカッション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)

2) 川崎芳英、海法康裕、伊藤明宏、川守田直樹、山下慎一、石戸谷滋人、森本玲、高瀬圭、荒井陽一. 原発性アルドステロン症患者の下部尿路症状の評価. 第 22 回日本排尿機能学会 2015.9.9~9.11 (札幌)

3) 川崎芳英、伊藤明宏、海法康裕、森本玲、高瀬圭、石戸谷滋人、荒井陽一. 原発性アルドステロン症患者における夜間頻尿の検討. 第 80 回日本泌尿器科学会東部総会 2015.10.24~26 (東京)

4) 川崎芳英、海法康裕、伊藤明宏、石戸谷滋人、森本玲、佐藤文俊、高瀬圭、荒井陽一
シンポジウム：副腎皮質腫瘍の診断と治療. 両側副腎病変に対する両側切除（一部温存）術後の残存副腎機能の検討. 第 27 回日本内分泌外科学会総会 2015.5.28~29 (福島)

5) Y Kawasaki, S Ishidoya, A Ito, Y Kaiho, R Morimoto, K Takase, Y Arai. In primary aldosteronism with bilateral adrenal adenomas, laparoscopic bilateral adrenal surgery could be an optional treatment under selective adrenal venous sampling. 2015 annual AUA Meeting, 2015.5.14~19, New Orleans, USA

6) 石戸谷滋人. 副腎部分切除術の可能性：第 2 回泌尿器画像診断・治療研究会 2014.9.13 (京都)

7) 石戸谷滋人. デイバート「腹腔鏡下副腎摘除術」後腹膜アプローチ. 第 27 回日本泌尿器内視鏡学会総会 2013.11.7~9 (名古屋)

8) 海法康裕、森本玲、高瀬圭、石戸谷滋人、荒井陽一。パネルディスカッション 副腎ならびに後腹膜腫瘍に対する腹腔鏡手術の手術適応。「アルドステロン症を中心とした副腎腫瘍に対する腹腔鏡手術」第101回日本泌尿器科学会総会 2013.4.25~28 (札幌)

[図書] (計3件)

- 1) 石戸谷滋人、海法康裕、荒井陽一。医学書院。泌尿器科診療ベストNAVI。疾患・病態の診療。7 腫瘍 副腎腫瘍「原発性アルドステロン症」2013,244-246
- 2) 石戸谷滋人、荒井陽一。南江堂。ベッドサイド泌尿器科。副腎および上皮小体の疾患 2。「原発性アルドステロン症」2013, 776-783
- 3) 石戸谷滋人。中外医学社。EBM 泌尿器疾患の治療 2015-2016。「副腎腫瘍：転移性副腎腫瘍の診断法と治療の適応は？」2015, 276-280

6. 研究組織

(1)研究代表者

石戸谷 滋人 (SHIGETO ISHIDOYA)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：00344656

(2)研究分担者

川崎 芳英 (YOSHIHIDE KAWASAKI)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号：80722256

研究分担者

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

研究分担者

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