慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	原発性アルドステロン症に対する機能温存手術の確立を目指した治癒予測モデルの開発
Sub Title	Prediction of biochemical cure after adrenal sparing surgery for primary aldosteronism
Author	武田, 利和(Takeda, Toshikazu) 安水, 洋太(Yasumizu, Yota) 松本, 一宏(Matsumoto, Kazuhiro)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究において我々は、実際の手術で用いるサージカルデバイスが使用可能な3D臓器モデルの作成に成功した。また手術高難易度予測因子を同定し、高難易度手術が予想される症例に対する3D臓器モデルを用いた術前シミュレーションの有用性を検証した。また、術前に部分切除術が適応と判断された症例と全摘術が適応と判断された症例を免疫組織学的に検討を行い、適応判断に影響を及ぼす免疫組織学的特徴を得ることができた。 In this study, we succeeded in creating a 3D organ model that can be used with surgical devices used in actual surgery. We also identified predictors of high surgical difficulty and verified the usefulness of preoperative simulation using a 3D organ model for cases expected to undergo high-difficulty surgery. We also performed immunohistochemical examinations of cases in which partial resection and total resection were deemed appropriate preoperatively, and were able to obtain immunohistochemical features that influence the judgment of suitability.
Notes	研究種目 : 基盤研究 (C) (一般) 研究期間 : 2022 ~ 2024 課題番号 : 22K09458 研究分野 : 泌尿器科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K09458seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

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　７ 年　 ５ 月 ２１ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2022～2024
課題番号：２２Ｋ０９４５８

研究課題名（和文）原発性アルドステロン症に対する機能温存手術の確立を目指した治癒予測モデルの開発

研究課題名（英文）Prediction of biochemical cure after adrenal sparing surgery for primary aldosteronism

研究代表者

武田　利和（Takeda, Toshikazu）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：１０３８３８２９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において我々は、実際の手術で用いるサージカルデバイスが使用可能な3D臓器モデルの作成に成功した。また手術高難易度予測因子を同定し、高難易度手術が予想される症例に対する3D臓器モデルを用いた術前シミュレーションの有用性を検証した。また、術前に部分切除術が適応と判断された症例と全摘術が適応と判断された症例を免疫組織学的に検討を行い、適応判断に影響を及ぼす免疫組織学的特徴を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
若年者に多いAPAの高リスク人種である日本人の血圧や血糖といった生活習慣病に大きく関与するホルモンを産生する正常副腎を温存する手術は、超高齢化社会を迎えた現代の社会的ニーズである。本研究より得られた結果は、全摘術を選択せざるを得ない症例に部分切除術を提供できる可能性がある為、社会への波及効果は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we succeeded in creating a 3D organ model that can be used with surgical devices used in actual surgery. We also identified predictors of high surgical difficulty and verified the usefulness of preoperative simulation using a 3D organ model for cases expected to undergo high-difficulty surgery. We also performed immunohistochemical examinations of cases in which partial resection and total resection were deemed appropriate preoperatively, and were able to obtain immunohistochemical features that influence the judgment of suitability.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：原発性アルドステロン症　機能温存手術

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

脳出血や心疾患など生命を脅かす合併症を引き起こす原発性アルドステロン症の中でも、副腎に発生するアルドステロン産生腺腫(APA)は外科的治療で治癒が期待できる。標準術式は片側副腎全摘術である腹腔鏡下副腎摘除術であるが、正常副腎も摘出されてしまうことが問題である。正常副腎を温存する腹腔鏡下副腎部分切除術が理想的な手術であると考えられるが、アルドステロンを産生しない非機能性腺腫や画像診断が不可能なアルドステロン産生細胞クラスター（APCC）の存在が部分切除術の成績に大きな影響を与える。

APA に対する正常副腎温存を目的とした腹腔鏡下副腎部分切除術に関して、2005 年に Ishidoya らが 29 例の成績を報告しているが、2 例はアルドステロン、血圧が改善せず、副腎部分切除術の適応は慎重に検討しなければならないと報告している(Ishidoya et al. J Urol. 2005)。改善しなかった 2 例は温存副腎に存在するアルドステロン産生能を有する細胞集塊である APCC の術前診断が困難であった為であると考えられたが、温存副腎に APCC が存在せず、摘出腫瘍が APA であることを術前に診断する為にはアルドステロン分泌能を直接的に評価する副腎静脈サンプリングの更に末梢の分枝からサンプリングを行う超選択的副腎静脈サンプリングが必須である。APA に対する超低侵襲治療戦略と考えられる腹腔鏡下副腎部分切除術により治癒可能な症例を正確に抽出する方法の開発が今まさに求められている。

２．研究の目的

本研究の目的は腹腔鏡下副腎部分切除術で治癒可能な APA 治癒予測モデルを構築し、3D モデルを用いた術前シミュレーションによる APA に対する超低侵襲治療戦略の確立である。

APA に対する副腎部分切除術の成績に影響を及ぼす因子として、アルドステロンを産生しない非機能性腺腫や画像診断が不可能な APCC の存在が挙げられる。非機能性腺腫のみ摘出し、温存副腎に APCC が残存すると手術による治癒は見込めない。超選択的副腎静脈サンプリングにより腫瘍枝のみアルドステロンが高値であり、その他の枝のアルドステロンが抑制されている場合に、腫瘍のみ摘出する副腎部分切除術の適応となるが、本研究では、免疫組織学的、分子病理学的解析から、これまでにない正確なモデルの構築を目指す。また、副腎は 30㎜ 程度の小さな臓器であり、腎臓と共に脂肪に包まれて存在する為、内臓脂肪の多い症例は、手術時間が延長し難易度が上がる。副腎部分切除術は腫瘍の切除と同時に、正常副腎の血流を温存し、手術を終了しなければならない為、副腎と腫瘍を同定することに難渋すると、腫瘍への切り込みや正常副腎をほとんど残せないといった状況が起こり得る。3D モデルを用いた正確な解剖学的空間認識により、多くの正常副腎の温存（機能温存）と、確実な腫瘍切除（治癒）を両立した最も低侵襲で確実な治療を患者に提供できるのではないかと、着想に至った。

３．研究の方法

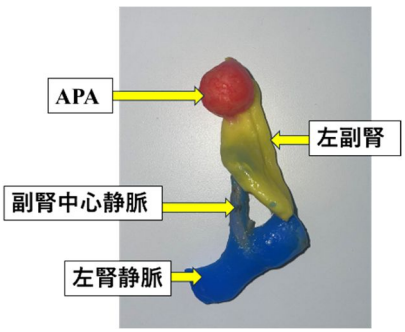
APA に対し手術が施行された症例の摘出検体より得られたプレパラートを用い、CYP11B2 免疫染色を行い、また、未染色標本より CYP11B2 陽性領域を単離し、アルドステロン過剰産生に関与する遺伝子情報を解析する。超選択的副腎静脈サンプリング結果、病理学的所見、採血、蓄尿データ（電解質、尿中・血漿アルドステロン濃度、血漿レニン活性）、免疫組織学的、分子病理学的解析を総合した検討を行い、副腎部分切除術による APA 治癒予測モデルを構築する。3D モデルは CT 画像を 3 次元画像解析システムを用い 3D 画像処理を行い、得られた STL データを外部に委託し、3D プリンターを用いて 3D モデルを作成し、術前シミュレーションに用い、その有用性を検討する。

４．研究成果

我々の施設で腹腔鏡下副腎部分切除術を施行した 56 名の解析を行った。男性 25 人（45%）であり、年齢の中央値は 51 歳であった。22 例（39%）が右側腫瘍であり、腫瘍径の中央値は 14.5 ㎜であり、気腹時間の中央値は 72 分であった。気腹時間が中央値より長い症例を手術困難症例と定義すると、多変量解析により高 BMI（p=0.02）が手術困難症例の独立した予測因子であることが確認された。右側症例の 22 人に注目すると、高難易度群（N=8）は低難易度群（N=14）よりも頭側腫瘍が有意に多かった（88% vs. 43%、p < 0.04）。一方、左側腫瘍の 34 人に注目すると、高難度群（N=20）は尾側腫瘍が有意に多かった（65% vs. 21%、p = 0.012）。右頭側腫瘍は肝臓により腫瘍へのアプローチが制限されることにより手術難易度が上がると考えられ、左尾側腫瘍は中心静脈の温存の有無にかかわることより手術難易度が上がると考えられた。

我々は、ポリビニルアルコールを用い 3D 臓器モデルの作成を試みた。ポリビニルアルコールはコンタクトレンズやカプセル錠に使用されている環境にやさしい物質である。CT 画像を 3 次元画像解析システム、SYNAPSE VINSENT®(富士フィルムメディカル株式会社)を用い 3D 画像処理を行い、得られた STL データを外部に委託し、3D プリンターを用いて 3D モデルを作成した。モデルを作成する際、CT 画像からアルドステロン産生腺腫や正常副腎だけでなく、術中メルクマールとなる血管の抽出も行い、腫瘍を赤、副腎を黄色、静脈を青で作成した。シミュレーションの際に実際の手術で用いるエネルギーデバイスを用いて腫瘍切除が行うことができるモデルを作成することを目標とし、水分量を調整することにより、実際の副腎と同様な感覚で切除できるモデルの作成に成功した（図 1,2）。3D モデルをシミュレーションに使用することにより、特に、前述の高難易度症例と予測される症例において、切除ラインを決定する際に有用である可能性が示唆された。

2023 年から 2024 年に APA に対して手術を施行した症例の検体プレパラートを用い、CYP11B2 染色、遺伝子解析を施行し、APA に対する副腎部分切除術による治癒予測に関する因子を検討した。全摘症例を詳細に検討すると、正常副腎に APCC を認め部分切除術では治癒しなかったであろうと思われた症例は、その全例で超選択的副腎静脈サンプリングにて lateralized ratio≥4、contralateral ratio<1 を満たしておらず、超選択的副腎静脈サンプリングデータが治癒予測に関係すると考えられた。更なる検討を重ね、精度の高い治癒予測モデルを構築していきたいと考えている。



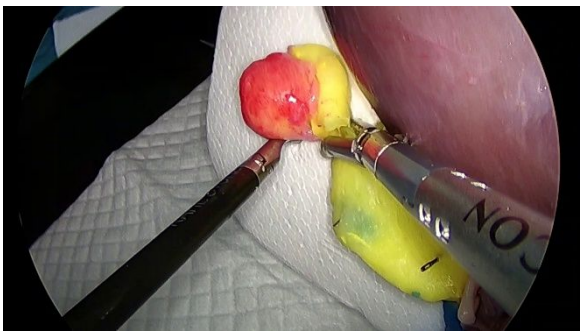


図 1　左副腎 3D モデル　　図 2　3D モデルを用いたシミュレーション

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　0件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 武田利和、大家基嗣	４．巻 42
２．論文標題 副腎腫瘍に対する腹腔鏡下手術とその限界	５．発行年 2025年
３．雑誌名 内分泌外科学会雑誌	６．最初と最後の頁 35-39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計7件（うち招待講演　0件／うち国際学会　2件）

１．発表者名 Toshikazu Takeda, Masashi Tamura, Yosuke Mizutani, Toshifumi Nakamura, Atsuko Sato, Keishiro Fukumoto, Yota Yasumizu, Nobuyuki Tanaka, Kazuhiro Matsumoto, Shinya Morita, Takeo Kosaka, Kenichiro Kinouchi, Hiroshi Asanuma, Seishi Nakatsuka, Kaori Hayashi, Masahiro Jinzaki, and Mototsugu Oya
２．発表標題 Prediction of high-difficulty cases of adrenal-sparing surgery
３．学会等名 American Urological Association annual meeting 2025（国際学会）
４．発表年 2025年

１．発表者名 武田利和，大家基嗣
２．発表標題 腹腔鏡下副腎部分切除術の高難易度症例
３．学会等名 第112回日本泌尿器科学会総会
４．発表年 2025年

１．発表者名 武田 利和，大家 基嗣
２．発表標題 アルドステロン産生腺腫に対する副腎部分切除術
３．学会等名 第36回日本内分泌外科学会総会
４．発表年 2024年

１．発表者名
Toshikazu Takeda, Mototsugu Oya

２．発表標題
Laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical tumors

３．学会等名
第111回日本泌尿器科学会総会

４．発表年
2024年

１．発表者名
Toshikazu Takeda, Kazuhiro Matsumoto, Keishiro Fukumoto, Yota Yasumizu, Nobuyuki Tanaka, Shinya Morita, Takeo Kosaka, Ryuichi Mizuno, Hiroshi Asanuma, and Mototsugu Oya

２．発表標題
Preoperative planning for laparoscopic partial adrenalectomy using 3D models

３．学会等名
第111回日本泌尿器科学会総会

４．発表年
2024年

１．発表者名
武田利和, 大家基嗣

２．発表標題
アルドステロン産生腺腫に対する低侵襲副腎温存手術

３．学会等名
第38回日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会総会

４．発表年
2024年

１．発表者名
Toshikazu Takeda

２．発表標題
Partial Adrenalectomy When and How

３．学会等名
42nd Societe Internationale d'Urologie（国際学会）

４．発表年
2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	安水　洋太 (Yasumizu Yota) (40464854)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教 (32612)	
研究分担者	松本　一宏 (Matsumoto Kazuhiro) (80366153)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関