



常染色体優性多発性嚢胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD)は、両側の腎臓に大小多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる、最も高頻度の遺伝性腎疾患である。加齢と共に嚢胞が増加し、進行性に腎機能が低下、70歳までに約半数が末期不全に陥る。発生頻度は3,000~7,000人に1人である。

ADPKDの腎外病変として、多発肝嚢胞が問題となることがある。肝病変は腎病変と同様に、加齢と共に数と容積が増加する。肝病変の進行の抑制についてはいくつかの薬剤が有効と考えられているが、治療法は確立されていない。通常は無症状で肝機能障害を伴うことは少ないが、嚢胞感染や嚢胞内出血のために急性の腹痛や背部痛の原因となることがある。特に嚢胞感染はしばしば難治性で診断も難しく、死に至ることもある。また、腹部膨満や横隔膜挙上による呼吸機能低下、消化管通過障害からの栄養障害、胆道や門脈系圧迫による黄疸、門脈圧亢進症も生じうる。

近年、腎病変に対して腎動脈の経カテーテル的動脈塞栓術(TAE)の有効性が報告されたのに続き、肝病変に対しても肝動脈塞栓術の有効性が報告されている<sup>1)</sup>。しかし、腎病変に対するTAEは透析導入中であるか、腎移植予定である患者を対象としているため臓器廃絶が問題にならず、縮小効果も高いが、肝病変に対するTAEは肝機能の温存が必須のため、広範囲の塞栓は危険である。また、適応や長期成績も不明である。

この方法を最初に発表し、最も多くの症例経験を持つ虎の門病院腎センターから、肝動脈塞栓術を施行された244名の患者の後ろ向きコホート調査の論文が発表された。非常に貴重なデータであり、ここに紹介する。

#### 原著論文

Hoshino J, Ubara Y, Suwabe T, et al.  
Intravascular Embolization Therapy in Patients With Enlarged Polycystic Liver  
Am J Kidney Dis. 2014 Jun; 63(6): 937-944

#### 対象と方法

##### 〈対象患者〉

対象は、2001年6月から2012年12月の間に、有症状の多発肝嚢胞に対して、虎の門病院で肝動脈塞栓術を施行された325名のADPKD患者のうち、容積データが確認出来た244名の患者(うち56%は透析導入後)。平均年齢は55±9歳、平均肝容積は7,058±2,670 cm<sup>3</sup>(男性:8,353±2,807 cm<sup>3</sup>, 女性:6,626±2,485 cm<sup>3</sup>)、25/50/75パーセントイルの肝容積カットオフ値は、男性がそれぞれ6,433 cm<sup>3</sup>/8,142 cm<sup>3</sup>/9,574 cm<sup>3</sup>, 女性が4,638 cm<sup>3</sup>/6,078 cm<sup>3</sup>/8,181 cm<sup>3</sup>だった。

全ての患者は死亡時、または2013年7月31日まで経過観察を行い、3ヵ月以上通院していない患者には電話または手紙での調査を行った。経過観察期間中央値は3.1年(IQR:1.4~4.4年)だった。

多発肝嚢胞の診断はCT, MRI, US (Ravine's revised unified diagnostic criteriaによる)で行った。TAE治療の適応基準は、①mass effectによる症状がある、②ほぼ完全に嚢胞で占拠されている肝亜区域の腫大によってmass effectを生じている、③少なくとも1亜区域以上で正常肝実質がほぼ保たれている、④肝切除が非適応(あるいは他のIVR治療が無効)、⑤患者がTAE治療を強く希望している、とした。除外基準は、①肝機能低下(血清総ビリルビン>2.0 mg/dl)、②大量の腹水、③嚢胞が肝内にびまん性に占拠している、④低栄養に関連した重篤な嚢胞感染を生じている、とした。

##### 〈評価項目〉

TAE時には患者基本情報を取得。TAE前と、TAE後1, 3, 6, 12ヵ月のラボデータ(アルブミン, AST, ALT, ALP, コリンエステラーゼ,  $\gamma$ -GTP, CRP, ヘモグロビン)、腹囲、体重、総肝容積を検証した。

主要評価項目は死亡率、副次的評価項目は肝容積変化、ラボデータの変化とした。全患者について死亡時、または最終経過観察時まで評価を行った。

##### 〈肝動脈塞栓術〉

塞栓治療の対象血管は、「嚢胞が占拠している亜区域」と判断される領域に分布する肝動脈枝とした。「嚢胞が占拠している亜区域」の定義は、①門脈造影で亜区域門脈枝が完全閉塞している、②CT画像で亜区域の正常肝実質の容積が10%未満まで減少している、とした。肝嚢胞の占拠の程度の評価は、CT, MRI, 門脈造影, 肝動脈造影(2方向)によって行った。

大腿動脈アプローチで4Fカテーテルを使用し経動脈的門脈造影, 肝動脈造影を行い、塞栓治療対象の肝動脈枝を選択、2Fマイクロカテーテルを対象血管の末梢側まで選択的に挿入し、0.46 mm (0.18 inch) 径、20~140 mm長のプラチナコイル(C-stopper coil (パイオラックスメディカル社), Tornado embolization coil (Cook Medical社))を末梢側から中枢側まで留置した。

TAE後は、発熱と腹痛のコントロールのために、通常約1週間の入院をした。発熱、疼痛は薬物による対

症療法で数日以内に改善した。TAE治療に関連した重篤な合併症は認めなかった。

#### 〈統計学的解析〉

カテゴリカル変数は $\chi^2$ 検定またはフィッシャーの正確確率検定で解析した。連続変数はt検定、マン-ホイットニーU検定、または分散分析で解析した。患者が予定通りに受診出来なかった場合のデータ欠損は、次回受診時のデータに基づき回帰直線から補完した。補完後のデータは補完前のデータと比較し、類似度を検証した。TAE後の累積生存率は Kaplan-Meier 生存曲線とログランク検定で評価した。

## 結果

#### 〈患者背景〉

244名の患者のうち75%は女性、平均年齢は55±9歳だった。54名は腎機能が良好(eGFR>60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)、54名は腎機能低下があり(eGFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)、136名は透析導入後(平均導入期間:5.2±5.0年)だった。

マイクロコイル使用数は平均で22±9個、TAEを施行された325名の患者のうち60名(18%)が追加塞栓を施行されていた。

肝容積の25/50/75パーセンタイルカットオフ値により、肝容積の小さい第1四分位群から大きい第4四分位群までの4群に患者を振り分け、患者背景を検証したところ、アルカリフォスファターゼ、 $\gamma$ -GTP、腹囲に有意差を認めた他は、性別、年齢、肝機能指標、腎機能、心機能、嚢胞感染の既往には各群間の有意差は認めなかった。

#### 〈肝に占める嚢胞の割合〉

尾状葉を除く肝の7亜区域(尾状葉は血管造影で検討困難なため)のうち、嚢胞で完全に占拠されていたのは平均3.5±1.0亜区域だった。嚢胞で完全に占拠されていた亜区域は、S2:52%、S3:48%、S4:43%、S5:23%、S6:27%、S7:59%、S8:67%だった。隣り合う2つの亜区域を3つのグループ(右葉上区(S7+S8)、左葉外側区(S2+S3)、右葉下区(S5+S6))に分けた場合、右葉上区は左葉外側区より有意に占拠されている割合が高く(53% vs. 44%; P=0.05)、また左葉外側区は右葉下区より有意に占拠されている割合が高かった(44% vs. 16%; P<0.001)。

#### 〈TAE後の肝容積とラボデータの変化〉

TAE前とTAE後12ヵ月を比較すると、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンはそれぞれ7.0±0.7→7.4±0.6 g/dl (P<0.001)、3.3±0.4→3.4±0.5 g/dl (P=0.01)、10.8±1.9→11.1±1.8 g/dl (P=0.03)と有意に上昇し、これらは栄養状態の改善によるものと推測された。

肝容積は、TAE後6ヵ月で5.3%の減少(治療前肝容積の94.7%:95% CI, 4.2~6.5%)、TAE後12ヵ月で9.2%の減少(7.1~11.3%)を認めた。大部分の患者で肝機能

の低下を伴わずに肝容積の低下が得られた。肝容積縮小率には個人差があったが、TAE前の肝容積が大きいほど縮小率が高かった。第1~4四分位群での肝容積は、それぞれTAE後6ヵ月でTAE前肝容積の94.1±8.1%/93.0±10.8%/91.5±8.9%/90.6±8.9% (P=0.2)、12ヵ月で95.2±11.9%/92.5±12.3%/89.9±11.8%/88.0±11.9% (P=0.02)だった。

#### 〈TAE施行患者の生存率〉

TAEを施行された患者全体の生存率は、3年で86% (95% CI, 81~90%)、5年で69% (61~75%)、10年で38% (26~51%)だった。TAEに関連する重篤な合併症は無かった。

肝容積別で生存率を見た場合、3年/5年生存率は第1四分位群で89% (95% CI, 76~95%)/73% (52~86%); 第2四分位群で94% (81~98%)/76% (55~89%); 第3四分位群で90% (77~96%)/73% (49~87%); 第4四分位群で83% (68~91%)/48% (25~67%)だった。生存率は第4四分位群が他の群より有意に低く(P=0.02)、その他はほぼ同様だった(肝容積が大きい群で生存率が低かった)。

死因のハザード比(HR)(腎機能、性別、年齢、嚢胞感染の既往を補正)は、第1四分位群を基準とした場合、第2~4四分位群でそれぞれ0.79 (95% CI, 0.29~2.18)/1.01 (0.41~2.99)/2.99 (1.18~7.57)だった。また、年齢(HR, 2.79 [95% CI, 1.68~4.64] (10歳毎))、透析導入(HR, 2.46 [1.01~5.97])が有意に予後に関連する因子だった。

41人(17%)の患者が経過観察期間中に死亡した。死因は感染症(特に嚢胞感染)が最多(9人, 22%)で、次いで肝不全(8人, 20%)だった。また、感染症で死亡した患者の多くは、肝容積が第3・4四分位群(男性;  $\geq 8,142$  cm<sup>3</sup>, 女性;  $\geq 6,078$  cm<sup>3</sup>)に該当する患者だった。心・脳血管障害による死亡と肝容積との関連は認めなかった。

## 結論

肝動脈塞栓術は、有症状の多発肝嚢胞に対する、安全で低侵襲な治療法の一つである。本治療によって肝容積縮小と栄養状態改善が得られ、QOLの改善が期待できる。また、肝移植前の待機治療や、穿刺吸引術など他の治療法との組み合わせによって、さらなる治療成績向上、患者のQOL改善につながる可能性がある。

## コメント

前述の様に、有症状の多発肝嚢胞に対する治療は、選択肢が非常に限られている。大部分の患者は嚢胞穿刺、嚢胞穿刺+硬化療法、開窓術、部分切除術といった対症療法を行うが、それぞれ一長一短がある<sup>2)</sup>。根治的治療は肝移植だが、特に本邦ではドナー不足のため、現状では広く普及する見込みは薄い。簡便性、容積縮小効果の高さではまず嚢胞穿刺+硬化療法が挙げられ、少数の大きな嚢胞によるmass effectに起因する

症状に対しては非常に有効である。しかし多数の嚢胞が集簇し肝区域／亜区域を占拠している場合は治療が困難である。本研究の結果からは、その様な症例に対して肝動脈塞栓術を施行することで、症状軽減が得られ、多発肝嚢胞に対する治療の一つの選択肢として重要な役割を担う可能性があることが示唆される。

考察では、肝容積縮小効果に大きなばらつきがあることが述べられている。治療前の肝容積が大きい方が高い縮小効果を示しており、「肝臓が大きくなってから治療した方が縮小効果は高い」ということになる。しかし肝容積増大は死亡率と大きく関係しており、嚢胞感染で死亡した9名のうち8名が肝容積の第3・4四分位群だったことから、肝容積を比較的小さく保つておくことが嚢胞関連の合併症の低減、死亡率低下に大きく影響すると言える。生涯を通してなるべく肝臓を腫大させない事が重要である。

本研究では塞栓物質として金属コイルが使用されている。金属コイルが最も適切な塞栓物質かどうかは、他の塞栓物質による治療との比較が必要である。ただし、金属コイルはX線透視で視認可能、かつカテーテルが挿入可能な領域の血管にしか留置できず、末梢領域の阻血効果は弱いと推測される (Takeiらの報告<sup>1)</sup>の図を参照のこと)。肝容積はTAE後1年までのデータが示されているが、我々の経験では1年後以降に肝容

積が再増大する症例があり、血流の再開通や、未治療の嚢胞の増大が影響している様である。金属コイルで治療を行った場合、症状が再発しても追加塞栓はほぼ不可能である。WangらはNBCAによる塞栓の有効性を報告しているが<sup>3)</sup>、塞栓物質の選択をはじめ、この治療法の位置づけ、適応などを今後の研究で確立していく必要がある。

#### 参考文献

- 1) Takei R, Ubara Y, Hoshino J, et al: Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(6): 744-752.
- 2) Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE: Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52(6): 2223-2230.
- 3) Wang MQ, Duan F, Liu FY, Wang ZJ, Song P: Treatment of symptomatic polycystic liver disease: transcatheter super-selective hepatic arterial embolization using a mixture of NBCA and iodized oil. *Abdominal imaging* 2013; 38(3): 465-473.