

for ADPKD.

5) Ubara Y et al: Proposal of cystgrowth mechanism based on angio-arteriogenesis for ADPKD. The American Society of Nephrology, Nov 12-17, 2003, San Diego

6) Ubara Y et al: New treatment for Intractive patients with symptomatic polycystic liver. The American Society of Nephrology, Nov 12-17, 2003, San Diego

腹部膨満を主訴に来院され動脈塞栓術を施行した症例

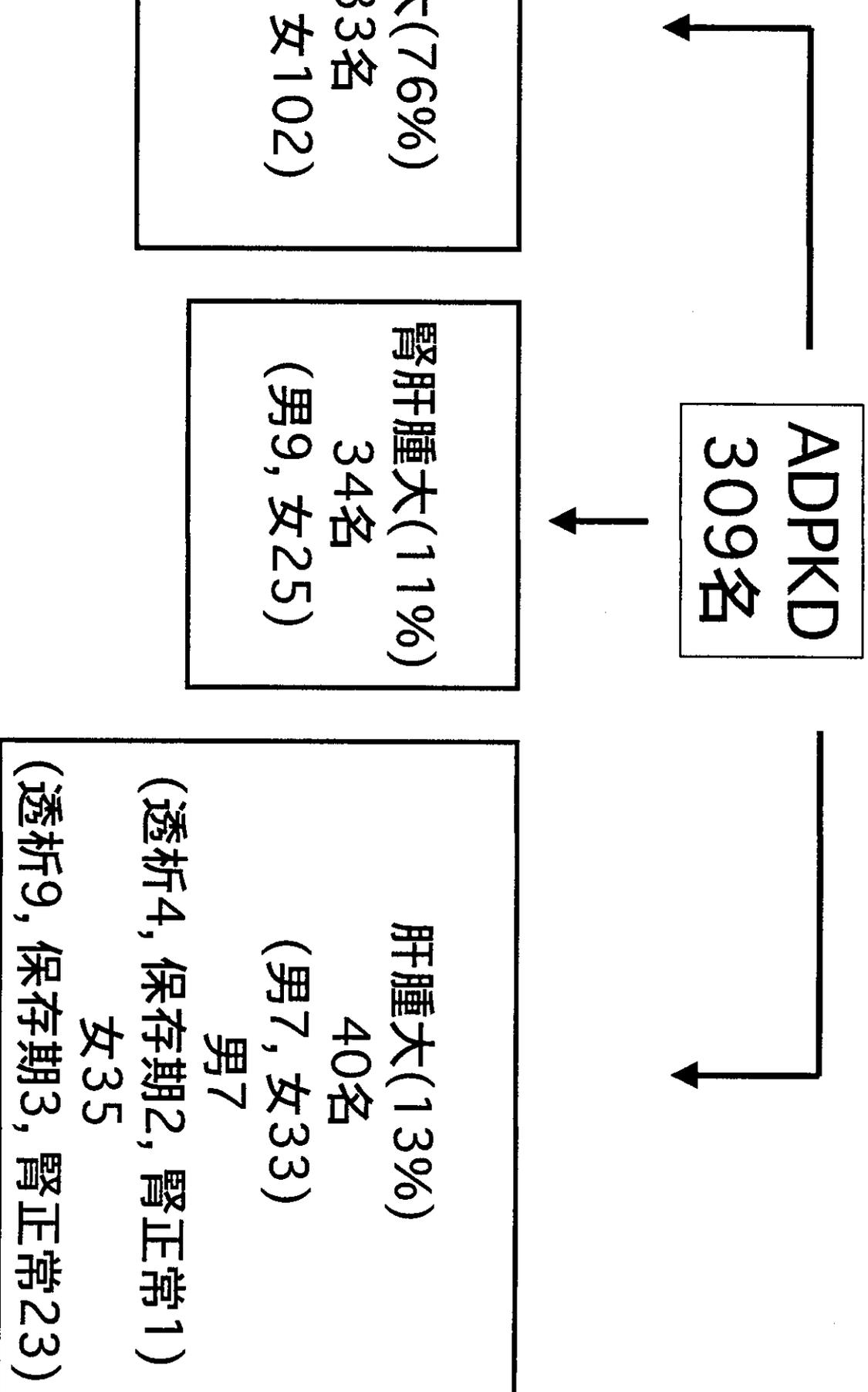


Fig 1

腎腫大型

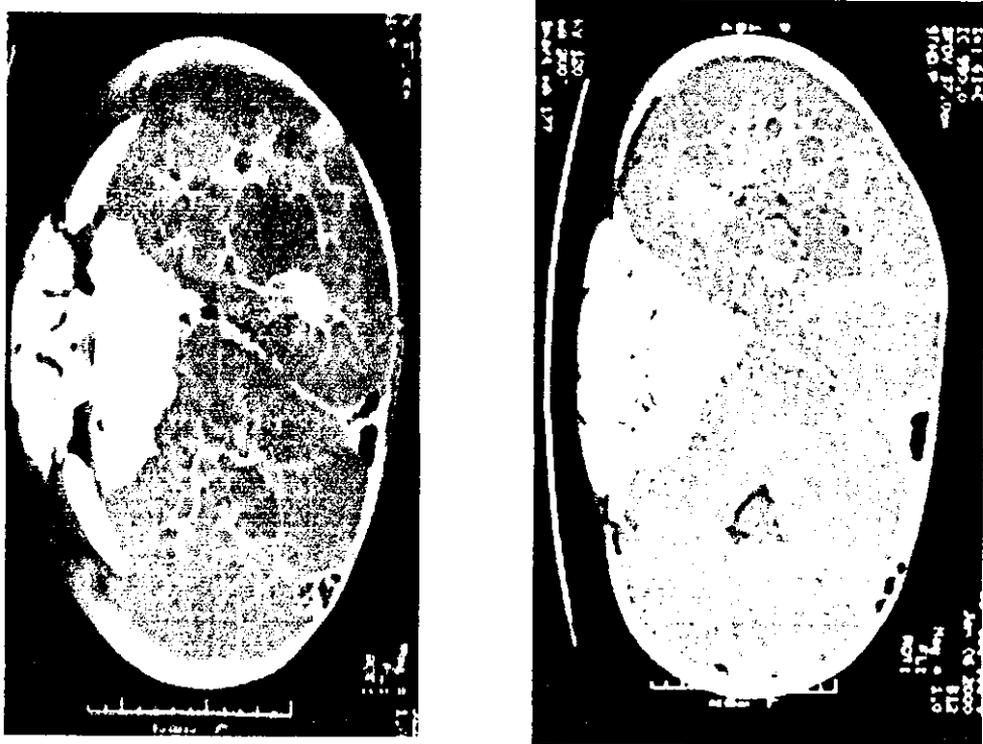
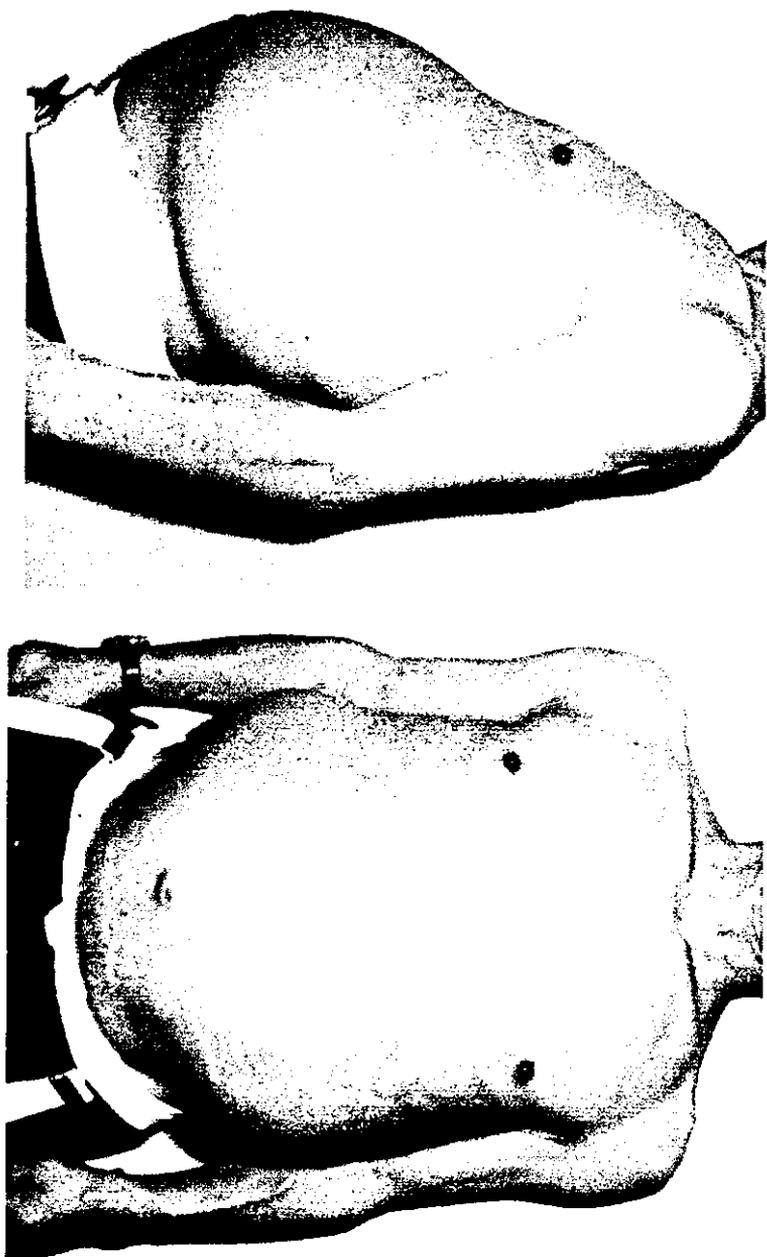
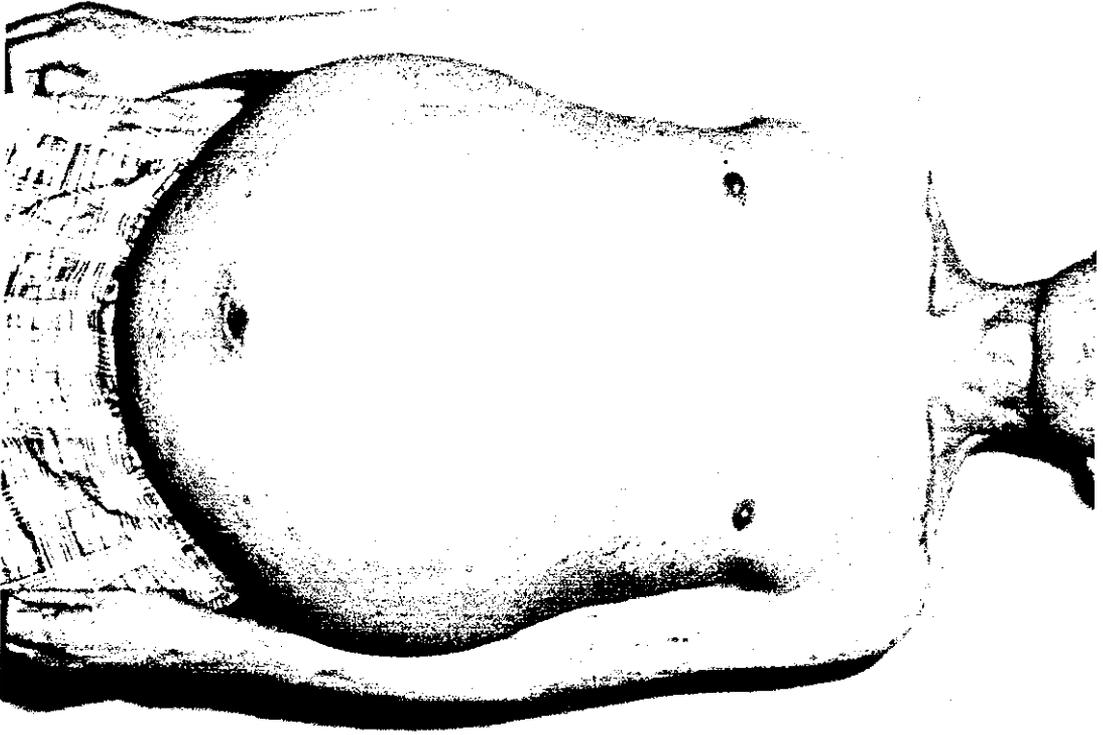


Fig 2

肝腫大型



腫大肝

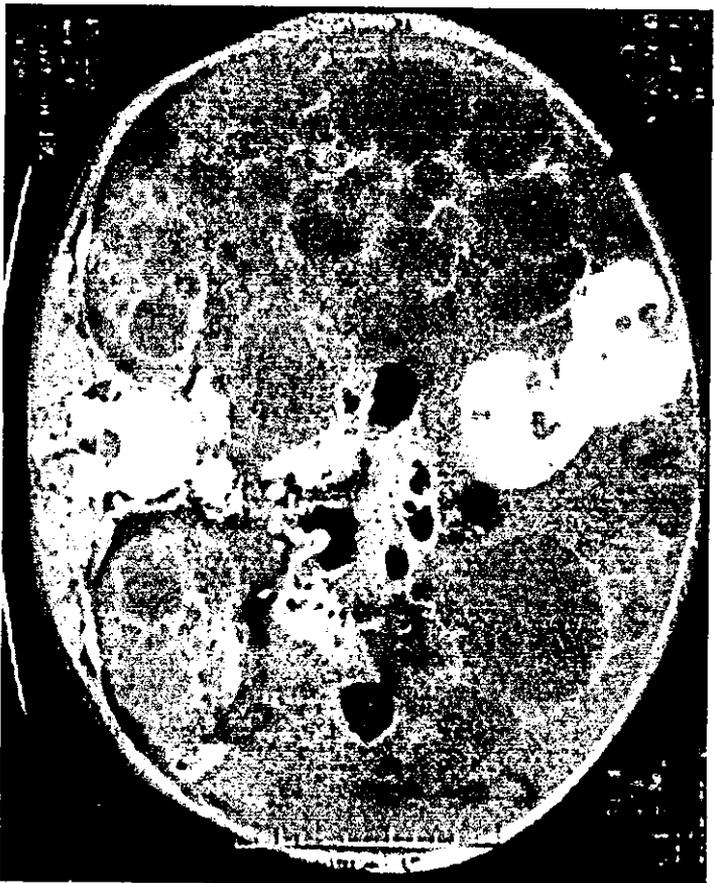


Fig 3

嚢胞腎患者にみられる愁訴の頻度

(腫瘤症状)	1. 腹部膨満、不快感	88.0 %
	2. スボンやスカートが合わな	85.7 %
	3. 足下が見えない、爪が切れない	34.1 %
	4. 落ちたものが拾えない、転びやすい	35.7 %
(上部消化管症状)	5. 胸焼け、悪心、嘔吐	71.4 %
	6. 食欲低下	69.0 %
	7. お腹が空かない、直ぐ満腹感になる	69.8 %
(下部消化管症状)	8. 頑固な便秘	55.5 %
	9. 細切れ状の便	56.3 %
(呼吸器症状)	10. 息切れ	57.9 %
	11. いびきが大きい	26.2 %
(腰椎、神経症状)	12. 下肢静止不能症候群	34.1 %
	13. 腰痛	53.2 %
(栄養障害)	14. 上下肢と胸部のやせ	69.0 %
(嚢胞出血/感染)	15. 肉眼的血尿	48.4 %
	16. 繰り貸す発熱	38.9 %
(精神症状)	17. 不眠	50.8 %

Fig 4 (腎動脈塞栓術を受け改善或いは消失した症状の聞き取り調査より(n=131))

栄養状態 (n=175)

1. 身長(cm)	163±9	(140-186)	
2. 体重(DW)(kg)	58.8±10.6	(38.3-105)	
3. 標準体重(kg) [身長(m) ² ×22]	58.4±6.5	(43-76)	
4. 腎重量(kg)(左右合計)	5.3±3.3	(1.0-17.6)	
5. 実質体重(DW-腎重量)	53.3±9.8	(32-94)	
6. 肥満度(実質体重-標準体重/標準体重)	-8.3±11.5	(-32-+32)	(<0: 78%)
7. BMI(実質体重/身長 ²)	20.2±2.5	(14.8-29)	(<22: 78%)
8. s-Alb(g/dl)	2.9±0.4	(1.8-3.9)	(<3.0: 57%)
9. T-Chol(mg/dl)	149±35	(83-267)	(<150: 54%)
10. IGF-I(ng/ml)	204±82	(54-440)	(<200: 55%)
11. Ht (%)	29.2±5.2	(15.3-49.4)	(<30: 61%)
	(EPO使用頻度	72%)	

Fig 5

逆流性食道炎 74/269 (27.5%)



腎腫大型 65名(27.6%)

肝腫大型 9名(26.5%)

(上部消化器内視鏡検査に基づく)

Fig 6

食道静脈瘤

27/269 (10.0%)



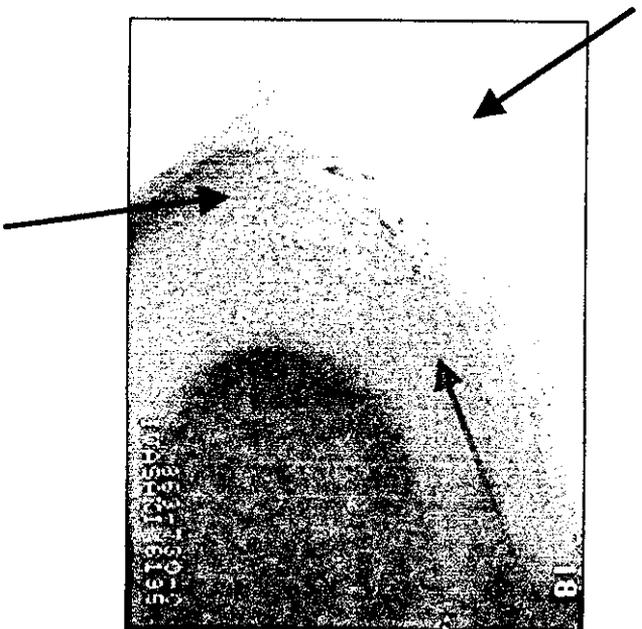
腎腫大型	19例(8.1%)
肝腫大型	8例(23.5%)

吐血	3例
(1) 結紮術	4例
(2) 硬化療法	1例

(上部消化器内視鏡検査に基づく)

Fig 7

消化器悪性腫瘍



早期癌(IIc)



早期胃癌(IIa)

1. 胃癌

- | | | |
|----------------|-----------|-----|
| (1) 手術可能例 | — 動脈塞栓療法後 | 11例 |
| (2) 内視鏡的切除術 | — 動脈塞栓療法後 | 4例 |
| (3) 治療不能(全身転移) | | 6例 |
| | | 1例 |

2. 食道癌(全身転移)

1例

3. 膵癌

1例

3. 原発不明癌

1例

Fig 8

・臍ヘルニア

91/214 (42.5%)



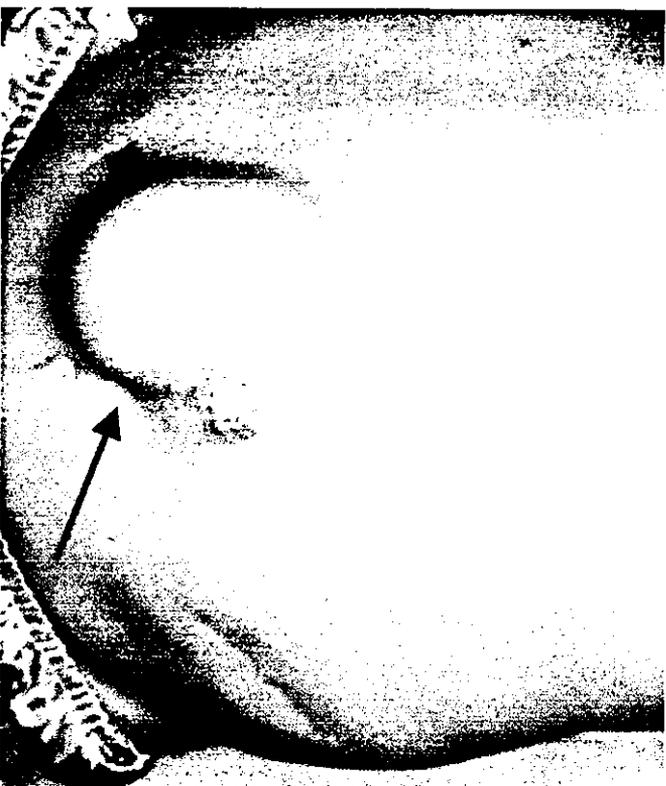
高度例

15例

8例 待機手術

1例 ヘルニア嵌頓にて緊急手術

Fig 9



腹壁瘻痕へルニア

腹壁瘻痕へルニア

9/214 (4.2%)

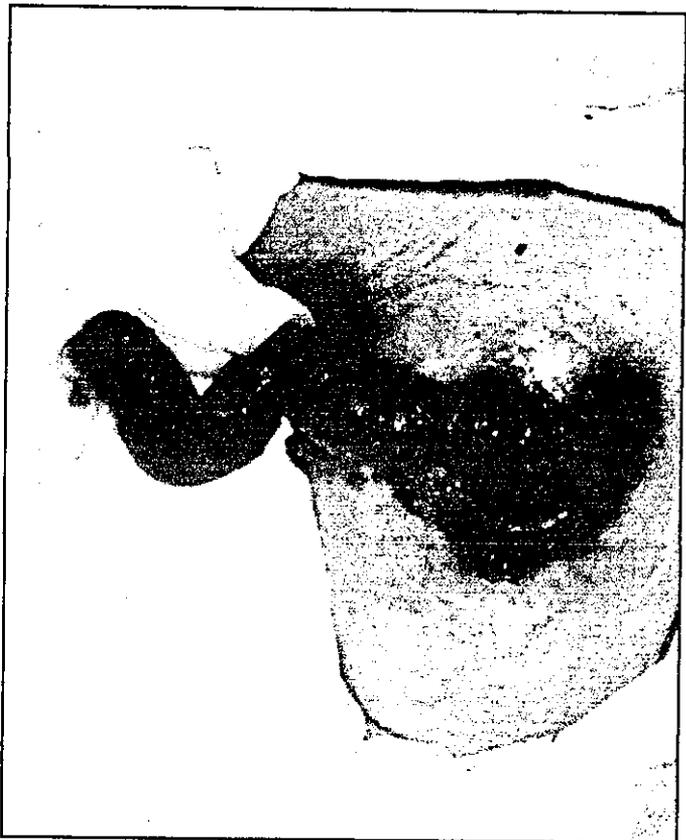
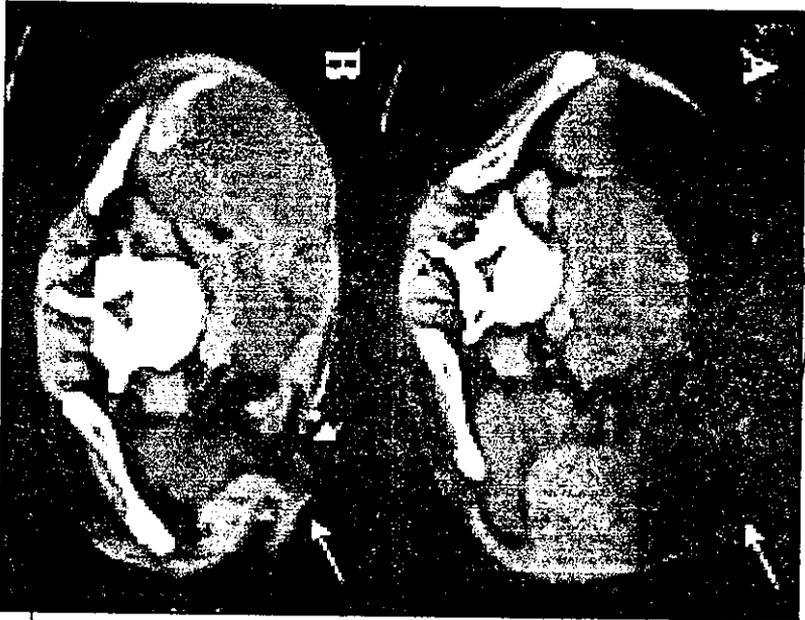
鼠径へルニア

6/214

腹壁ヘルニア

腫大腎による長期にわたる圧迫により腹筋の菲薄化、断列と消失を来す症例が多い。臥位から起きれない。腎TAEで腎が小さくなった後も立位になるとお腹が出っ張る。

腹筋が見えない



イレウス発症時に腸管が腹壁を突き破り外へ飛び出した。

脾腫

175/289 (60.5%)

軽度 150例

中等度以上 25例

腎腫大型：61%(中等度以上12.4%)

肝腫大型：58%(中等度以上27.2%)

(腫大腎肝と関係した門脈圧亢進との関連が推定される。)

Fig 12

(超音波学会の基準に従う超音波検査による)

腹水

78/261 (29.9%)

輕度	57例
中等度以上	21例

腎腫大型：28.2%(中等度以上20.6%)
肝腫大型：39.4%(中等度以上53.3%)

Fig 13

結論

本症に対する治療をしてゆく過程で以下の合併症に遭遇した。

1. 肝腫大、脾腫、腹水貯留
2. 逆流性食道炎、食道静脈瘤、胃癌
3. 臍、腹壁、腹壁瘢痕、鼠径ヘルニア

本症では通常他の腎疾患ではみられない腫大腎肝に伴う様々な消化管病変を来し、ひいては栄養状態障害をも生じることが考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「多発性嚢胞腎の腹部腫大への動脈塞栓術に関する全国アンケート調査」

分担研究者 香村 衡一
国立病院機構千葉東病院 泌尿器科

研究要旨

多発性嚢胞腎（ADPKD）の腹部腫大に対して、虎の門病院の乳原らによって、動脈塞栓術（TAE療法）が透析後の多発性嚢胞腎の腫大や多発性肝嚢胞の著明な患者に対して、手術治療よりも安全で、手術療法に近い有効性がある治療法として報告された。

これまで、ADPKDの腹部腫大の治療については、あまり注目されてこなかったこともあり、本邦では少数例の散発的な報告があるにすぎなかった。今回、厚生労働省多発性嚢胞腎研究班として虎の門病院以外での施設におけるADPKDへのTAE療法の現況を調査し、この治療法の有効性について検証を行う目的で、全国アンケート調査を2004年7月に行った。その結果、全国調査でも嚢胞腎へのTAEは安全で効果のある治療法といえた。

A. 研究目的

多発性嚢胞腎（ADPKD）の腹部腫大に対しては、嚢胞穿刺や外科的開窓術、腎摘除術などが行われてきたが、近年、外科手術領域ではより非侵襲的な鏡視下手術による嚢胞の開窓術や腎摘除術が報告される一方、虎の門病院の乳原らによって、動脈塞栓術（TAE療法）が透析後の多発性嚢胞腎の腫大や多発性肝嚢胞の著明な患者に対して、手術治療よりも安全で、手術療法に近い有効性がある治療法として報告された。

これまで、ADPKDの腹部腫大に対しては、あまり注目されてこなかったこともあり、本邦では少数例の散発的な

報告があるにすぎなかった。今回、厚生労働省多発性嚢胞腎研究班として虎の門病院以外での施設におけるADPKDへのTAE療法の現況を調査し、この治療法の有効性について検証を行う目的で、全国アンケート調査を2004年7月に行った。

B. 研究方法

1999年より2004年までに学会や研究会でADPKDへのTAEを報告した虎の門病院を除く全国の医療機関18施設にアンケート用紙を郵送し、12機関より回答（回答率60%）を得て、集まった37症例について検討した。

(研究の倫理面への配慮)

患者姓名、生年月日等の個人を特定する情報は求めないように注意した。

C. 結果

両側腎TAE後、6ヶ月以降の腎縮小率は $60.4 \pm 16.0\%$ (n=21)、TAE後腹囲縮小率 $6.9 \pm 4.8\text{cm}$ (n=13)。腎TAE両側例25名中、硬膜外併用 22/25名、鎮痛剤使用期間 2.4 ± 1.6 日、発熱 8.5 ± 7.9 日、食欲不振 3.5 ± 4.1 日、貧血の悪化 2、シャント閉塞 1、大動脈内異物 1、胃潰瘍 1、視床出血 1。

腎TAE片側例 9名 (TAE後2名腎摘除) 中、硬膜外併用2/8名、鎮痛剤使用 4.3 ± 3.5 日。発熱 15.4 ± 16.9 日、食欲不振 3.6 ± 2.5 日。痙攣 1、腹水貯留 1。

肝TAE例 3名 (1名肝抹消血管に入らず)、硬膜外併用1/3名、鎮痛剤使用 0日、5日、発熱 0日、10日、食欲不振 1日、4日。

D. E. 考察及び結論

1、全国統計でも嚢胞腎へのTAEは安全で効果のある治療法といえる。

2、片腎へのTAEでも効果を認めているが、一部の症例で残腎の急速な腫大を認めており、両腎へのTAEが推奨される。

3、塞栓材料は乳原らの方法に準じたコイル主体の手技が主流であった。エタノールは一部の施設で使用され、手術時間が短く効果も認めているが、少数例なので評価は困難である。

4、巨大な嚢胞肝を伴う例では、肝 TAE

の手技が腎 TAE より難しく、効果も腎 TAE より限定的と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
現在投稿準備中。

2. 学会発表
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「囊胞腎関連蛋白ポリシスチンと anchor 蛋白 CD2AP との関連」

研究協力者 二瓶 宏

東京女子医科大学第四内科教授

共同研究者 土谷健、西村佐代子、芳田工： 東京女子医科大学第四内科

研究要旨

CD2-associated protein (CD2AP) はリンパ球などに存在する CD2 と結合する蛋白として同定された分子で、接着分子である CD2 の機能を増強する役割を果たしていると考えられている。yeast-two hybrid 法により、多発性囊胞腎の起因蛋白であるポリシスチンとの関連が指摘されているため、尿細管培養細胞を用いて CD2AP の発現レベルを調節し、囊胞起因のメカニズムに関連する遺伝子群を抽出した。

A. 研究目的

CD2-associated protein (CD2AP) はリンパ球などに存在する CD2 の cytoplasmic site と結合する蛋白として同定された分子で、接着分子である CD2 の機能を増強する役割を果たしていると考えられている。また、CD2AP の構造は多様な蛋白と結合し機能を発揮することが指摘されている。筆者らは yeast-two hybrid 法により、多発性囊胞腎の起因蛋白であるポリシスチンとの関連を見出した。これらの蛋白はいずれも細胞骨格に関する機能蛋白であることが特徴であり、実際に本蛋白と囊胞起因蛋白との関連を検討した。

B. 研究方法

尿細管細胞由来の M1 細胞 (ATCC) を用いて、CD2AP full length を pcDNA3.1 vector (Invitrogen) にサブクローニングした。この CD2AP 遺伝子およびコントロールの pcDNA3.1 vector 両者を M1 細胞に Lipofectamine2000 (Invitrogen) を用いて強制発現をし、24 時間後に RNA 及び蛋白を抽出した。また、CD2AP の coding region に対する RNAi を作製し、やはり M1 細胞に遺伝子導入して、発現の抑制を行った。それぞれの細胞で、apoptosis や骨格蛋白、転写因子に対する primer を作成し、CD2AP の発現と関連する遺伝子群の検索を行った。mRNA の発現は real-time PCR にて、蛋白発現の確認は CD2AP に対する特異的抗体を用いた Western blotting に

よった。

C. 結果

CD2AP の強制発現および抑制がなされているかどうかを確認するために SDS-PAGE で、実際の CD2AP の蛋白レベルを Western blotting にて検討した。約 85kDa の位置に CD2AP のバンドは検出され、CD2AP の発現量のそれぞれ増加、抑制が確認された。アポトーシス関連遺伝子として 8 種類の遺伝子、Bcl-2, B-Raf, Caspase12, Caspase3, Caspase8, CHK1, Fas, PDK1 でコントロールと比較してその発現が減少していた。また、細胞増殖関連遺伝子のうち CDC2 がコントロールと比較して減少していた。

一方 RNAi を用いた群では、Bcl-2, Caspase3, Caspase8, CHK1, Fas, PDK1 はやはり抑制されていたが、B-Raf, Caspase12, CDC2 が有意に上昇していた。

PKD2 遺伝子は CD2AP と同方向の変化がみられる傾向が観察されたが有意さは認めなかった。

D. 考察

我々は尿細管由来の M1 細胞を用いてポリシスチンとの関連を指摘した CD2AP の発現レベルを変化させることで、影響される関連遺伝子を検索した。実際には、real-time PCR 法を用いてアポトーシスおよび細胞増殖に関連する遺伝子の発現の変化をあらかじめ用意した primer set で検討したところ、CD2AP 強制発現した細胞では、8

種類のアポトーシス関連遺伝子で低下が観察された。CD2AP はこれらのアポトーシス関連遺伝子を抑制することで、細胞の修復、再生に関与することが示唆された。さらに、これら 8 種類の遺伝子のうち B-Raf、Caspase12 の 2 つは、CD2AP を抑制することで増加し、これら 2 つの遺伝子に対してはより直接的な関与が推測された。PKD2 とは同方向に発現パターンを示し、作用の補助的役割を演じている可能性がある。また、CDC2 遺伝子は細胞周期における M(分裂)期制御にかかわるタンパク質キナーゼの代表であり、G2 から M 期の移行期に特異的に活性化され、M 期の後期には不活化される。M 期進行過程でのエラーは正常な細胞に癌化やアポトーシスを引き起こさせるが、CD2AP は CDC 遺伝子を抑制することで細胞周期に関与する可能性が示唆された。多発性嚢胞腎では、ポリシスチンの異常とともに、その進行にアポトーシスが関与していることが指摘されているが、CD2AP がポリシスチンとの相互関係、アポトーシス関連遺伝子を介して嚢胞発生過程に関与している可能性も推測される。

E. 結論

ポリシスチン関連蛋白として CD2AP の関連遺伝子の検討を行った。培養細胞における CD2AP の発現レベルの調節により、その作用に関与すると推測される幾つかの候補遺伝子が同定された。これらの遺伝子を介して、嚢胞形成過程のメカニズムに関与する可能

性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

西村佐代子、杉浦秀和、芳田 工、土谷 健、
二瓶 宏：ラット腎虚血再灌流モデルにお
ける CD2AP 発現の検討．東女医大
誌：74：690-697，2004.

2. 学会発表

西村佐代子、杉浦秀和、芳田 工、代田さ
つき、土谷 健、二瓶 宏：ラット腎虚血再
灌流モデルにおける CD2AP 遺伝子の発現。
日本腎臓学会学術総会 2004