

Ccr 値は男性では $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 67.7 \times \text{血清 Cr 値}$ 、女性では $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / 80.6 \times \text{血清 Cr 値}$ となり、この式を用いて Ccr を算出し、同様に 24j 間 Ccr 値との間で相関係数を求めると 0.985 で、訂正前と同様に強い相関を認めた (図 2)。

しかしどちらの場合も Ccr が高値になると回帰直線より変位するものが増加した。

D. 考察

現時点で ADPKD 患者の Ccr を C-G 式で計算しても、Ccr が $60 \text{ml/min}/1.73 \text{m}^2$ 以下であれば、さほどおおきな誤差はないと思われる。ただし ADPKD では腎容量が増加するに従い、腎機能が低下することが想定されるため、今後腎容量も加味して、Ccr の推定式を考えていく必要があると思われた。

E. 結論

今後 Ccr 測定時とほぼ同時期に CT または MRI による腎容量の計測を行い、これを加味した Ccr の推定を考えていく必要がある。

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

なし

2. 学会発表

奴田原紀久雄、桶川隆嗣、東原英二：常染

色体優性多発性嚢胞腎患者に対する Cockcroft & Gault 式を用いたクレアチニンクリアランス値測定について. 第 49 回日本腎臓学会学術総会 (2006 年 6 月) 発表予定

図1. C-G式による Ccr 値と 24 時間 Ccr 値の関係

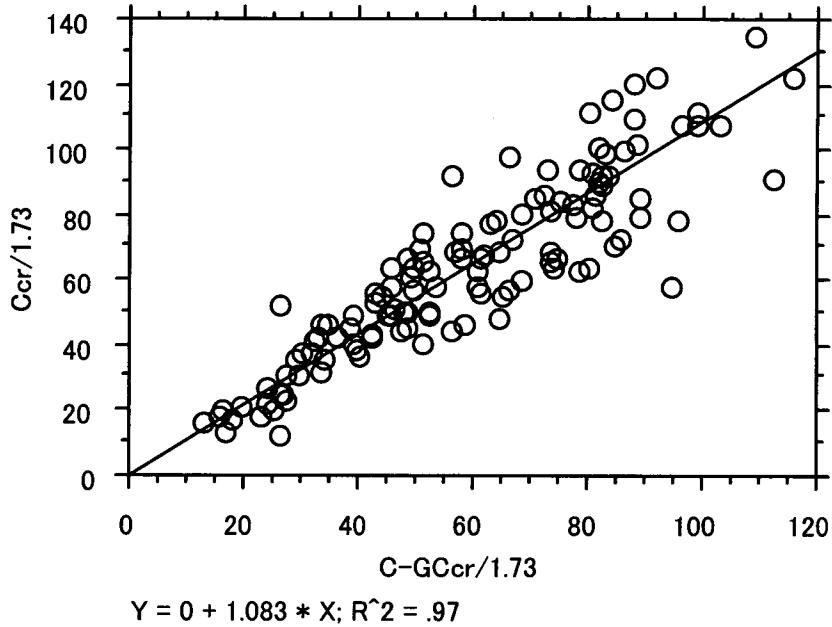
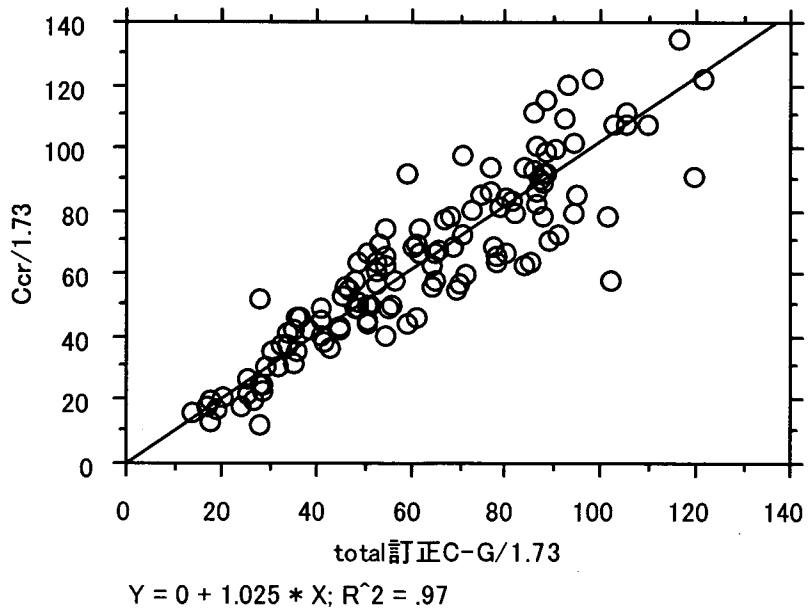


図2. X 値訂正後の C-G 式による Ccr 値と 24 時間 Ccr 値の関係 (X 値は男性 67.7, 女性 80.6 を採用)



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

「多発性嚢胞腎患者腎機能推移の検討」

奴田原紀久雄*、桶川隆嗣**、東原英二*
杏林大学泌尿器科、教授*、助教授**

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎患者の腎機能悪化の要因を、5年以上経過観察が可能であった25症例を対象に検討した。腎機能悪化要因として、性別は関係しなかったが、高血圧の合併は関係すると考えられた。今後常染色体優性多発性嚢胞腎患者では、診断直後よりの高血圧対策が重要になると考えられた。

A. 研究目的

常染色体優性多発性嚢胞腎患者の多くでは、次第に腎機能が悪化してくることが知られている。腎機能悪化に性別や高血圧の有無が関係するか検討した。

B. 研究方法

5年以上の経過観察が可能であった常染色体優性多発性嚢胞腎患者25名（男性12名、女性13名）を対象に24時間クレアチニンクリアランス（Ccr）値の経時的変化を検討し、性別や高血圧の有無による差があるかを検討した。

（研究の倫理面への配慮）

検査データの集積において、患者の個人名が同定されないように配慮した。

C. 結果

男女別に5年間のCcrの変化を見ると、男女とも時間経過とともにCcrの有意な減

少を認めたが、性別間で差はなかった（図1）。

高血圧の有無でCcrの変化を見ると、高血圧のないものではCcrの減少の程度は軽く、高血圧のないものとの間でCcrの変化に関して有意な差があった（図2）。但し観察開始時のCcrに差があるため、Ccrが90ml/min/1.73m²以上の腎機能正常群のみで評価すると、図3に示した結果となり、高血圧の有無での統計学的な差はなくなった。

次に観察開始1年目の腎機能悪化の程度が、その後の腎機能に影響を与えるかどうかを検討した。観察1年目のCcrと観察開始時のCcrの比（Ccr-1/Ccr-0）が0.9以上のものと、0.9未満のものに分け、5年目のCcrの悪化率を（Ccr-5-Ccr-0）/Ccr-0で評価し比較した。5年目の腎機能の悪化率は1年目の腎機能が悪かったもので有意に高値を取り、1年目の腎機能の悪化の程度は、5年後の腎機能の悪化に関係すると考えられ

た。

D. 考察

従来常染色体優性多発性嚢胞腎での腎機能の悪化は、女性で軽度であるといわれていたが、我々の結果からはそれを証明できなかった。この原因として、我々の研究では全体の症例数が少ないことや、女性患者に高血圧合併症例が少なかったこと、男性に比べ高齢者が多かったことが影響している可能性が考えられる。また高血圧を有さない患者の腎機能の予後は、高血圧を有するものの予後より良好である可能性が示唆された。しかし腎機能の値をあわせて検討すると、差が明確でなくなった原因は、高血圧を合併しないで経過する患者数が少ないこと影響していたと考えられた。

E. 結論

常染色体優性多発性嚢胞腎では高血圧の合併が腎機能の予後を悪化させる可能性がある。今後常染色体優性多発性嚢胞腎患者の早期診断が増加してくると思われる。その際に腎機能保護の面より、診断直後よりから高血圧対策が重要になると思われる。

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

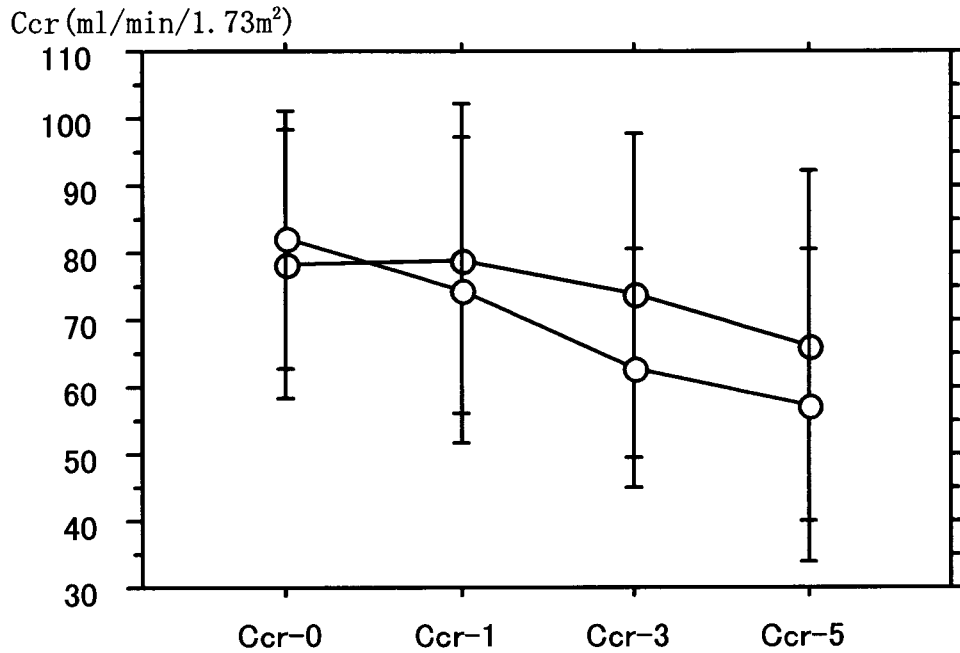
なし

2. 学会発表

奴田原紀久雄、桶川隆嗣、東原英二．多発性嚢胞腎患者の腎機能推移の検討．第14回嚢胞性腎疾患研究会．2006年9月．

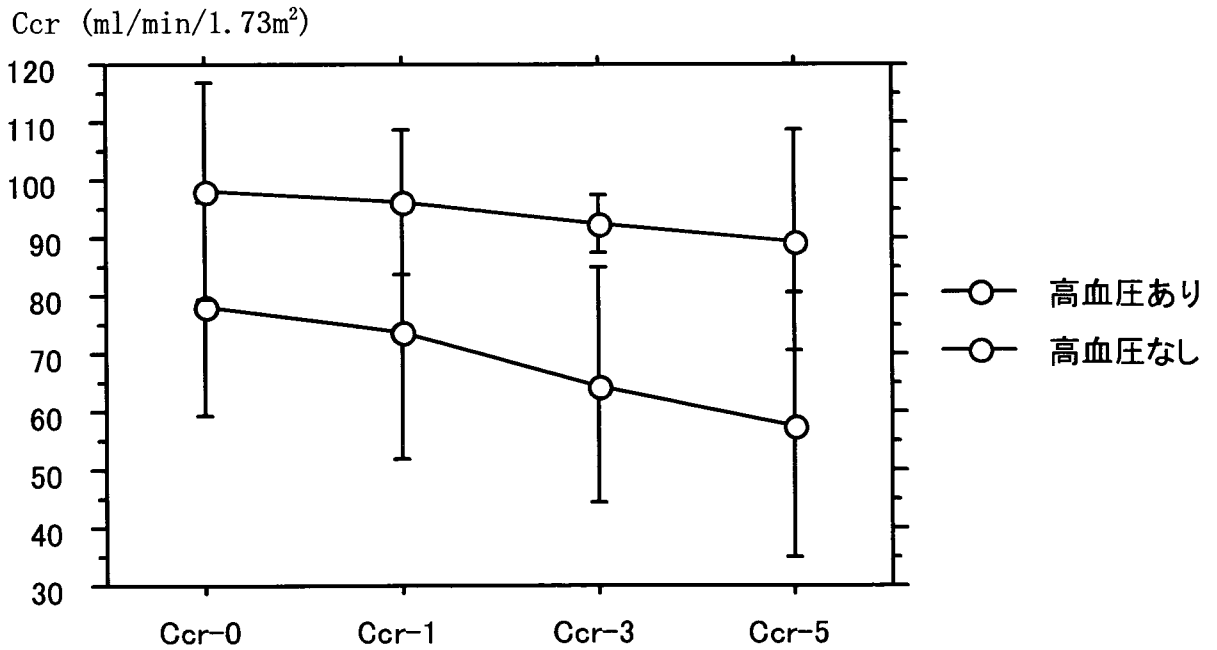
奴田原紀久雄、宍戸俊英、桶川隆嗣、東原英二．多発性嚢胞腎患者における経時的腎機能の推移について．第95回日本泌尿器科学会総会．2007年4月発表予定

図1. 男女別5年間のCcrの変化（青：男性12名、赤：女性13名）



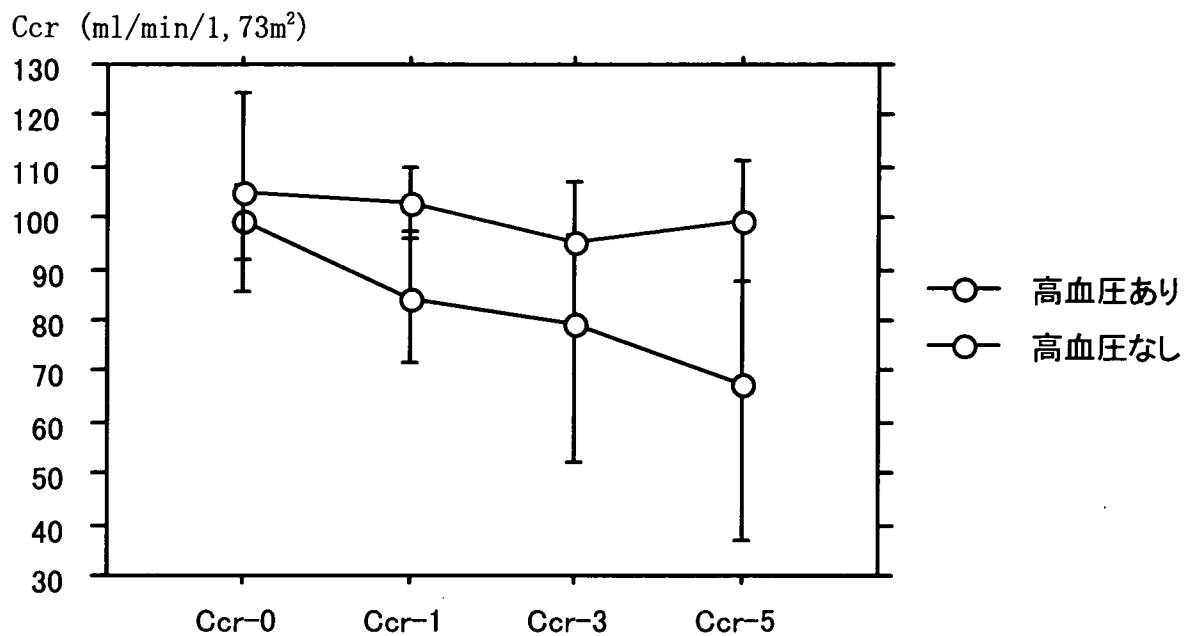
Repeated-measure ANOVA, 性差 P=0.513、 Ccr の経時的変化 P<0.0001

図2. 高血圧の有無による Ccr の変化（青：高血圧あり22例。赤：高血圧なし3例）



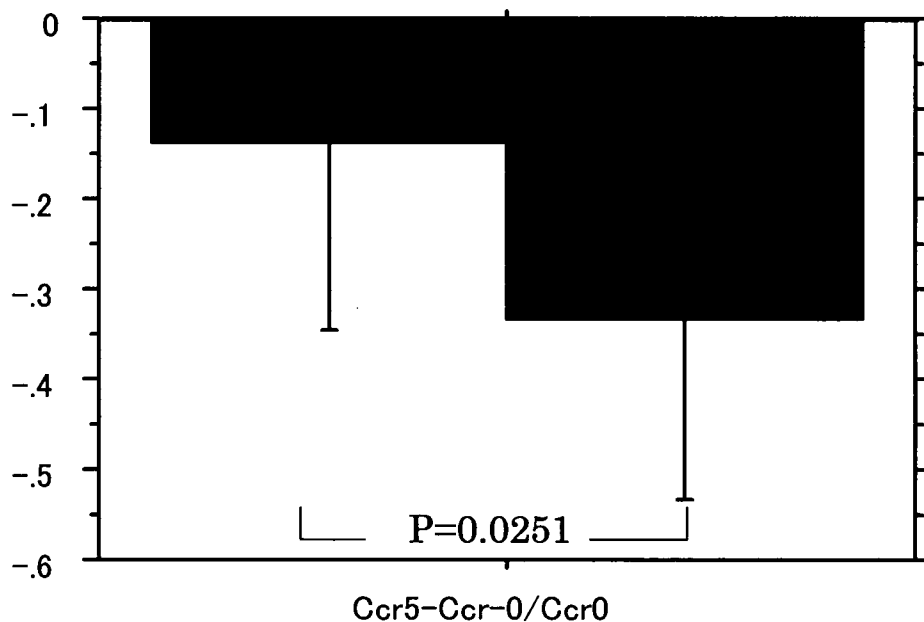
Repeated-measure ANOVA, 高血圧の有無 P=0.025、 Ccr の経時的変化 P=0.031

図3. Ccr90ml/min/1.73m²以上の症例における高血圧の有無によるCcrの変化
 (青：高血圧あり6例、赤：高血圧なし2例)



Repeated-measure ANOVA, 高血圧の有無 P=0.231、Ccrの経時的変化 P=0.137

図4. 1年目のCcrが観察開始時のCcrの90%以上の症例と未達の症例での5年目のCcr悪化率の比較 (青：90%以上、赤：90%未達)



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

「常染色体優性多発性嚢胞腎患者に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の腎機能に対する効果—とくに先行してカルシウム拮抗薬の投与が行われていたときの効果」

研究協力者 奴田原紀久雄¹⁾、桶川隆嗣²⁾、東原英二¹⁾

杏林大学医学部泌尿器科教授¹⁾
杏林大学医学部泌尿器科準教授²⁾

研究要旨

目的：従来CCBを投与されていた患者にARBを追加した場合に、腎機能の悪化の速度が落ちるか否かを検討した。

対象と方法：男性 10 名（平均年齢 40.9 歳）、女性 16 名（平均年齢 50.3 歳）の ADPKD 患者を対象とした。患者のうち 4 例は ARB も CCB も経過中に投与されていなかった。観察開始時から ARB が投与されていた患者が 4 例、薬剤非投与から経過中に ARB 投与になった患者が 7 例、CCB 投与から ARB 投与に変更ないし追加になった患者が 11 例（男性 4 例、女性 7 例）であった。これらの患者に対して 24 時間 Ccr を経年的に繰り返し、最低 5 年以上経過観察した。

結果：薬剤投与が行われていない期間の Ccr の減少量は、1 年あたり 3.62 ± 3.20 ml/min/1.73m² (n=11) であり、同様に CCB 投与中と ARB 投与中の Ccr 減少量は、1 年あたり各々 4.33 ± 2.16 ml/min/1.73m² (n=11)、 2.60 ± 2.87 ml/min/1.73m² (n=22) であり、ARB 投与で年間の Ccr 減少量が少なかったが 3 群間で差を認めなかった。しかし CCB 投与から ARB 投与に変更した 11 例に限ってみると、年間減少量は 4.33 ± 2.16 ml/min/1.73m² から 2.61 ± 2.46 ml/min/1.73m² に有意に減少していた (P=0.0426)。この 11 例中 3 例では ARB 変更後の Ccr 減少量が増加していたが、Ccr 好転群と悪化群に分けて検討したところ、それぞれの変更時の Ccr に差はなかった。

結論：CCB 投与から ARB 変更ないし追加によって、腎機能悪化のスピードが抑えられる可能性があるが、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

以前我々は、腎機能良好な常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD) 患者に対して、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) はカルシウム拮抗薬 (CCB) に比べ、腎保護

作用が存在することを報告した (Nephron Clin Practice 2005, 99, c18-23)。今回我々は、従来 CCB を投与されていた患者に ARB を追加した場合に、腎機能の悪化の速度が落ちるか否かを検討した。

B. 研究方法

男性 10 名 (平均年齢 40.9 歳)、女性 16 名 (平均年齢 50.3 歳) の ADPKD 患者を対象とした。患者のうち 4 例は ARB も CCB も経過中に投与されていなかった。観察開始時から ARB が投与されていた患者が 4 例、薬剤非投与から経過中に ARB 投与になった患者が 7 例、CCB 投与から ARB 投与に変更ないし追加になった患者が 11 例 (男性 4 例、女性 7 例) であった。なお目標血圧は 130/85mmHg 以下とし、これに至らない場合には α または β 遮断薬を随時追加した。これらの患者に対して 24 時間 Ccr を経年的に繰り返し、最低 5 年以上経過観察した。Cr はヤッフエ法で測定した。Ccr の減少量は観察開始時ないし薬物投与時の Ccr から観察終了時 Ccr を差し引き、その間の経過年数で除し、1 年あたりの減少量として算出した。

(研究の倫理面への配慮)

データの集積に関しては患者個人が同定されることがないように配慮し、記憶媒体に保存したデータは全て施錠可能な場所で管理し、またデータを解析した PC は外部との接続を遮断して解析を実行した。

C. 結果

薬剤投与が行われていない期間の Ccr の減少量は、1 年あたり 3.62 ± 3.20 ml/min/1.73m² (n=11) であり、同様に CCB 投与中と ARB 投与中の Ccr 減少量は、1 年あたり各々 4.33 ± 2.16 ml/min/1.73m² (n=11)、 2.60 ± 2.87 ml/min/1.73m² (n=22) であり、ARB 投与で年間の Ccr 減少量が少なかったが 3 群間で差を認めなかった (図 1)。しかし CCB 投与から ARB 投与に変更した 11 例に限ってみると、年間

減少量は 4.33 ± 2.16 ml/min/1.73m² から 2.61 ± 2.46 ml/min/1.73m² に有意に減少していた (pair t test, P=0.0426) (図 2)。この 11 例中 3 例では ARB 変更後の Ccr 減少量が増加していたが、Ccr 好転群と悪化群に分けて検討したところ、それぞれの変更時の Ccr に差はなかった (好転群 41.38 ± 17.31 ml/min/1.73m², 悪化群 43.97 ± 16.05 ml/min/1.73m², P=0.827) (図 3)。しかし好転群の中には Ccr がすでに 40ml/min/1.73m² 以下になっているものが半数以上の症例を占めた。

D. 考察

正常細胞では cyclic AMP は細胞増殖作用を示さないが、PKD 細胞では cyclic AMP は細胞増殖作用を示す。cyclic AMP の細胞増殖作用は、PC 機能 (カルシウム・チャネル機能) 低下による細胞内カルシウム濃度低下が原因として考えられている。すなわち CCB 投与は細胞内 Ca 濃度を低下させ嚢胞細胞の増殖をもたらす可能性がある。また多発性嚢胞腎の腎間質ではキマーゼ活性が上昇しており、ACE によらないアンジオテンシン II の産生が高まっている事が示されている。このアンジオテンシン II 産生亢進が細胞増殖をもたらすと考えられ、これを抑制することが腎機能の悪化を抑えることにつながる可能性がある。以上より ADPKD 患者の腎機能に関しては CCB より ARB の有効性が示唆される。

以前我々は、腎機能が良好な ADPKD 患者において ARB が CCB より腎保護作用を持つことを示したが、今回の研究では腎機能が中等度悪化している症例でも ARB の腎保護作用が見られる可能性が示された。また先

行した CCB の投与に関係なく、ARB に変更ないし追加投与が行われると、腎機能改善をもたらす可能性が示された。これらは前述した ADPKD の腎における CCB と ARB の作用に関係している事象かもしれない。

E. 結論

CCB 投与から ARB に変更投与ないし追加投与を行った ADPKD 患者では、腎機能悪化の進行が減弱する可能性があるが、更に詳細な検討が必要である。

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

なし

2. 学会発表

第 5 1 回日本腎臓学会総会において発表
予定

図1. Ccrの1年あたりの減少量
Ccr(ml/min/1.73m²)

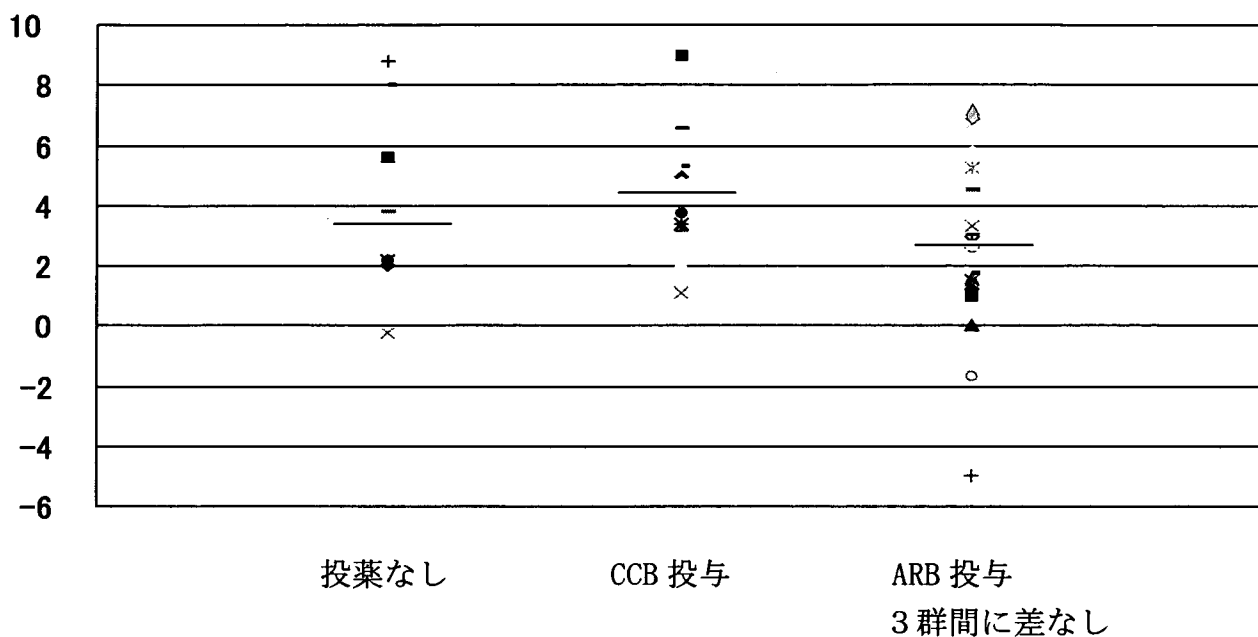


図2. CCB から ARB に変更前後の1年あたりの Ccr 減少量

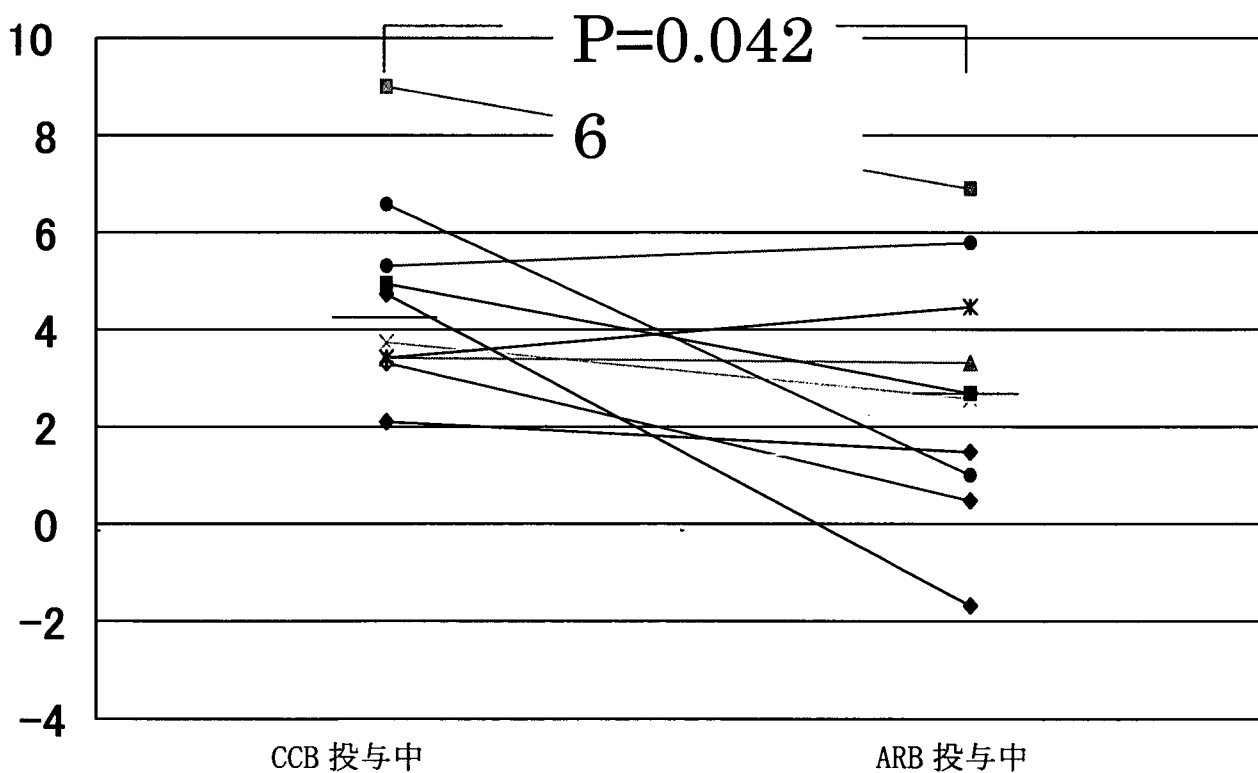
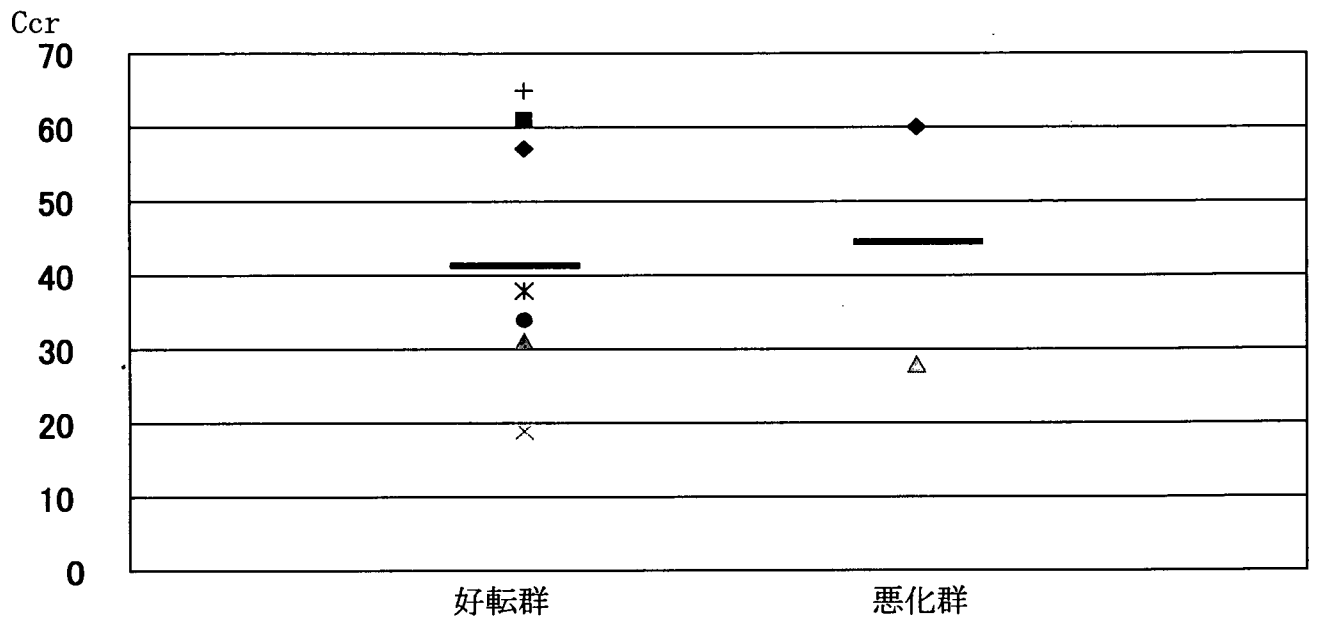


図3. CCB から ARB に変更した時点での Ccr



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

「塞栓術を受けた多発性嚢胞腎患者の生命予後に及ぼす因子の検討」

乳原善文*、諏訪部達也**、星野純一**、澤直樹**、比嘉康志**、中西昌平**、野村和史**、香取秀幸**、竹本文美*、高市憲明***、竹井亮二****

虎の門病院腎センター、医長*、医員**、部長***、同放射線科****

研究要旨

〔目的〕常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎(以下 ADPKD)症例で、嚢胞腎と嚢胞肝に対して動脈塞栓術(TAE)を施行し2007年12月までに両者合わせて492名に対して治療が終了した。塞栓術後の生命予後及び死因を評価した。

〔対象〕1群：腎腫大型、2群：腎肝腫大型、3群：肝腫大型にわけた。1群は304名(67%)で全例腎TAEを施行。2群は68名(15%)で全例に腎TAEを、56名に肝TAEを施行。3群は82名(17%)で肝TAEを施行。1,2群は全例透析患者。3群のうち27名は透析、9名は腎不全保存期、45名は腎機能正常。

〔結果〕TAE後で現在までに54名が死亡。死因については1群では心臓疾患9名、脳血管障害4、悪性腫瘍7。2群では心臓疾患1、脳血管障害3、肝不全2、腹膜炎2、肝嚢胞感染7。3群では心臓疾患2、脳血管障害1、肝不全3、腹膜炎1、嚢胞感染1。TAEと関係し死因に結びつく合併症はみられていない。

〔結論〕肝腫大型では肝不全、大量腹水貯留後の腹膜炎、肝嚢胞感染が主な最終的な死因となり肝TAEにても救出はできなかった。腎腫大型では同時に合併していた心臓疾患、脳血管障害と悪性腫瘍が死因となった。

〔考察〕肝腫大型では肝臓合併症が予後を決める因子になり、同時に合併する栄養不良状態が病態を悪化させるため、早めの肝治療(TAE等)や栄養不良にさせない食事対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎(以下ADPKD)症例で、嚢胞腎に関しては難治性出血及び腫大腎に対して、嚢胞肝に対しても腫大肝や嚢胞出血に対して動脈塞栓術(TAE)を施行し2006年12月までに両者合わせて452名に対して治療が終了した。塞栓

術後の生命予後及び死因を評価することで本症のもつ問題点について検討した。

B. 研究方法

患者の内訳を1群：腎腫大型、2群：腎肝腫大型、3群：肝腫大型にわけた。1群は304名(67%)(男167, 女139)で全例腎TAEを

施行。2群は68名(15%)(男21女47)で全例に腎TAEを、56名に肝TAEを施行。3群は82名(17%)(男11,女71)で肝TAEを施行。1,2群は全例透析患者。3群のうち27名は透析、9名は腎不全保存期、45名は腎機能正常。

C. 結果

TAE後で現在までに398名が生存しているが54名が死亡。死因については1群では心臓疾患9名、脳血管障害4、悪性腫瘍7、自殺1、腎出血1、悪液質1、腹膜炎1。2群では心臓疾患1、脳血管障害3、肝不全3、腹膜炎1、肝嚢胞感染7、悪液質1、癌1。3群では心臓疾患1、脳血管障害1、外傷1名、肝不全5、腹膜炎1、嚢胞感染1、呼吸不全1。TAEと関係し死因に結びつく合併症はみられていない。

D. 考察

肝腫大型では肝臓合併症が予後を決める因子になり、同時に合併する栄養不良状態が病態を悪化させるため、早めの肝治療(TAE等)や栄養不良にさせない食事対策が必要と考えられた。

E. 結論

肝腫大型では肝不全、大量腹水貯留後の腹膜炎、肝嚢胞感染が主な最終的な死因となり肝TAEによっても救出はできない症例がみられた。腎腫大型では同時に合併していた心臓疾患、脳血管障害と悪性腫瘍が死因となった。

F. 健康危険情報

動脈、肝動脈塞栓術共に治療後に発熱や痛みがみられるが対応可能である。

G. 知的所有権の出現登録状況

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Ubara Y et al: Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. Am J Kidney Dis 34: 926-931,1999
2. Ubara Y et al: Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients: Am J Kidney Dis 39; 571-579, 2002
3. Ubara Y: Editorial, Renal Reduction Therapy For Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Internal Medicine 41(6), 415-416, 2002
4. Ubara Y et al: Intravascular Embolization Therapy in a Patient with an Enlarged Polycystic Liver. Am J Kidney Dis, 43(4):733-8, 2004
5. Kato T, Ubara Y, et al: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Showing Rupture of Lateral Ventral Hernia Following Paralytic Ileus. Internal Medicine 44(4): 311-318, 2005
6. Ubara Y, Higa Y, et al. Pelvic insufficiency fracture related to autosomal dominant polycystic kidney disease: a Case Report. Am J kidney Dis, e103-111, 2005
7. Ubara Y. New therapeutic option for ADPKD patients with enlarged kidney and liver. Therapeutic Apheresis Dialysis, 10(4):333-41, 2006.
8. Ubara Y, Tagami T, et al. Successful Renal

- Transcatheter Arterial Embolization in Three Patients With Symptomatic Hydronephrosis Due To Ureteral Obstruction. Intern Med, 45(12):769-74, 2006.
9. Nephrology Frontier, 2006.5, P55-61, 2006, New therapeutic option for ADPKD patients with enlarged kidney and liver, Yoshifumi Ubara, MD, Nephrology Center, Toranomon Hospital, Kanagawa, Japan
 10. 症候性多発性肝腎嚢胞症の治療—血管内治療は外科治療に代わりうるか— 虎の門病院腎センター内科、同放射線科*, 乳原善文、田上哲夫、星野純一、竹井亮二*、高市憲明、日本透析医学会雑誌、38(1), 24-26, 2005
 11. 症候性多発性肝腎嚢胞症の治療—第 50 回日本透析医学会教育講演より—、虎の門病院腎センター内科 乳原善文、透析会誌 38(12):1749-1761, 2005
2. 学会発表
 1. Renal week, 2006, 11.14-19, ASN(American society of nephrology), Gastrointestinal disorder in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), Yoshifumi Ubara, et al
 2. ERA-RDTA Congress, July 15-18, 2006, Glasgow, UK, Arterial embolization treatment on patients with symptomatic polycystic kidney and liver. Ubara Y, et al
 3. ERA-RDTA Congress, July 15-18, 2006, Glasgow, UK, Effects of intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver and mechanism of cystic growth in liver, Hoshino J, Ubara Y, et al
 4. European Renal association Congress, 2005, Istanbul, Turkey, Intravascular treatment on patients with symptomatic polycystic kidney and liver, Toranomon Hospital Nephrology center, Ubara Y, et al.
 5. The 2nd China-Japan Kidney Conference, Beijing, China, 2005, 9,9-11 New therapeutic option for ADPKD patients with enlarged kidney and liver. Ubara Y, Toranomon Hospital, Japan
 6. The American Society of Nephrology, 2005. 11. 8-13, Yoshifumi Ubara, Tetsuo Tagami, Jyunichi Hoshino, Tatsuya Suwabe, Yasusi Higa, Naoki Sawa, Hideyuki Katori, Fumi Takemoto, Shigeko Hara, Kenmei Takaichi. Nephrology Center, Toranomon Hospital, Minato-ku, Tokyo, Japan, Intravascular Treatment on Patients with Symptomatic Polycystic Kidney and Liver.
 7. 第 50 回日本透析医学会学術総会、2005/6/25, 教育講演、症候性多発性嚢胞肝腎症の治療、虎の門病院腎センター 乳原善文

「isolated ADPLD についての検討」

分担研究者 乳原善文*、大野弘毅**、諏訪部達也**、星野純一**、比嘉康志**、中西昌平**、澤直樹**、香取秀幸**、竹本文美**、高市憲明***
虎の門病院腎センター医長*、医員**、部長***

研究要旨

症候性の肝腎腫大を認める本症患者567名のうち多発性嚢胞肝 (ADPLD) でCre 1.3 mg/dL未満症例48名(男4, 女44)について検討した。腎嚢胞を認めない純粋な多発性嚢胞肝患者 (isolated ADPLD) は5名 (0.88%) で、腎不全及び肝不全の家族歴はなく、3例で肝嚢胞の家族歴を認めるも2例では不明であった。腎嚢胞はあるが腎腫大傾向の乏しい症例19名 (3.3%) では、2名 (11%) に嚢胞腎による腎不全家族歴を認めた。一方腎腫大を認めた24例では、10例 (42%) に嚢胞腎による腎不全家族歴を認めた。腎機能正常であっても腎嚢胞形成の強い症例程、腎不全の家族歴が多くみられた。
・肝不全死を認めたのは腎不全を合併した症例に多く、特に透析症例程その頻度は高かった。記症例での妊娠回数は 2 ± 1 (0-3) であることから、妊娠回数が肝嚢胞形成の危険因子になるかどうかは明らかでなかった。
・Isolated ADPLDに特異な臨床像については明らかにされていないが、当院で経験したPLDのうち肝不全や肝嚢胞感染にて死亡した症例18例全例がADPKDを伴ったPLDであることから、Isolated ADPLDの肝予後はよいのかもしれない。

A. 研究目的

肝腫大を伴う症候性多発性嚢胞肝症例 (PLD) には ADPKD に合併したものと腎病変を全く認めない多発性嚢胞肝、すなわち isolated ADPLD (autosomal dominant polycystic liver disease) が存在することが判明したが、後者についての臨床像、頻度についてはまだ本邦での報告例が明らかでなかった。そこで現在までに TAE 治療を当科で受けた患者の中からその頻度を検討した

B. 研究方法

ADPKDに対して腎臓及び肝臓に対して TAEを行った症例のCT, MRIを肝嚢胞に注目して見直して評価した。

(研究の倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントを取った後行った。

C. 結果

ADPKD に対して腎臓及び肝臓に対して TAE を行った総数は 567 名で、その内訳は腎腫大を優位に認めた透析患者が 352 名で 67%、肝臓と腎臓の両者が大きく透析をされている患者が 101 名で 19%、肝臓が優位に大きい症例で透析に至っていない症例が 67 名で 12%。肝臓が優位になるに連れて女性の比率が増えるのが特徴的であった。さらに肝臓が優位な症例を Cre 1.2 で 2 群にわけた。Cre \geq 1.3 が 19 名、Cre \leq 1.2 が 48 名。この Cre \leq 1.2 の 48 名につき検討した。48 名を 3 つの群にわけた。腎嚢胞が全くない isolated ADPLD が 5 名、腎嚢胞があるも腎サイズがほぼ正常に近い 19 名と、腎サイズが大きくなる 24 名にわけた。後者の分類は明らかに定量化したものではなく、腎の長径が 15cm 前後でわけた。次に 3 群につき、嚢胞の家族歴がないもの、嚢胞の家族歴があるが、腎不全の家族歴があるもの、嚢胞の家族歴があるが、腎不全の家族歴がないものの頻度を調べた。腎嚢胞の軽い群程腎不全の家族歴の頻度が低く、軽い群では嚢胞の家族歴も明らかでないものが多かった。

次にこのうち腎嚢胞が全くない isolated ADPLD が 5 名について調べた。5 例を一覧表で整理した。女性 4 名、男性 1 名。家族歴の聴取では 3 名に肝嚢胞の家族歴がみられたが、2 名には明らかでなかった。ただし画像検索で確認したわけではない。腎機能は Cre 値で 0.6-0.8mg/dL、腎不全及び肝不全の家族歴なし。多産婦が嚢胞肝の 1 つの誘因であるとされているが、妊娠したのは 1 名のみであった。嚢胞肝は究極的に肝不全になり、嚢胞感染を起こして肝不全死に至るのかどうかについて調べた。透析にま

で至った症例 101 例中 17 例(16.8%)が肝不全死を遂げたが、腎不全保存期例(Cre \geq 1.3)では 19 例中 1 例(5.2%)のみ、腎機能正常例(Cre \leq 1.2)では 48 例中 0 例(0%)でまったく肝不全死を来した症例はなかった。

D. 考察

ADPKD(autosomal dominant polycystic kidney disease)常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎は両側の腎臓に存在する無数の嚢胞が腫大し、それに伴い腎腫大が進行し末期腎不全へと進む疾患であり、通常は同時に肝臓にも多数の嚢胞がみられる。一方で肝臓に存在する無数の嚢胞が増大し肝臓腫大をきたす症例は polycystic liver disease(PLD)と称され ADPKD の最も頻度の高い腎外病変として知られている。ADPKD における肝嚢胞の頻度は 30 歳台で 20%、60 歳台では 75%に存在するといわれている。PLD は女性の特に若い世代に成長をとげる傾向があり、多産女性にその傾向は強くなると言われている。閉経後に、estrogen 製剤を使用している症例により嚢胞の増大傾向が強くなるという報告がなされるに至って、PLD の進展に estrogen が強く関与しているのではという推測がされるようになった。

肝嚢胞は通常は無症候性であり、肝不全に至る症例は少ないとされている。症状としては巨大な腫瘤に伴う圧迫症状であり、腹部膨満感と膨満痛、食事をすると直ぐに満腹になるといった early satiety, 逆流性食道炎に伴う胸焼け、肺の圧迫に伴う呼吸困難感、腰背部痛がみられる。肝嚢胞は下大静脈や肝静脈を圧迫することで、さらに門脈を圧迫することでおこる門脈圧亢進症を介して腹水貯留を認め腹部膨満感はより顕

著になる。胆管の圧迫は嚢胞内圧を高め嚢胞腫大に関係する。PLDにおける合併症としては嚢胞出血、嚢胞感染、嚢胞破裂が知られている。肝腫大が進み栄養状態が不良になると腹水貯留が明瞭になり、食欲低下をさらに助長させる。

遺伝子解析：

PLDにはADPKDに伴うPLDと腎臓にまったく嚢胞形成のないisolated ADPLDがあり後者についてはフィンランド、オランダ、アメリカ、ベルギー、スペイン系ベルギー、スペイン人に合わせて50家系足らずいることが報告され嚢胞の由来は胆管上皮であるとされている。ADPLDとADPKDにみられるPLDは臨床像が類似している。そしてこのisolated ADPLDに対する遺伝子解析がなされた。これはPKD1やPKD2の遺伝子異常とは別のものであることが報告された。2000年にReynoklaらはADPLDの遺伝子異常がchromosome 19p13.2-13.1にあることを報告し、2003年には2つの異なった研究者(DrenthやLi)よりProtein kinase C substrate 80K-H(PRKCSH)での変異がADPLDを引き起こすことが報告され、endoplasmic reticulumのglucosidase IIの β -subunitであるN-linked glycan processing enzymeをエンコードするものであるとされた。この蛋白はhepatocystinと命名された。PRKCSH変異の異常が9つ報告されている。さらに2004年にはDavilaらはendoplasmic reticulumのcomponent of the protein translocation machineryをエンコードするSEC63(chromosome 6q21)変異がこの疾患に関与していることを報告した。しかしPRKCSHとSEC63の変異で説明できるのはADPLDの1/3以下であろうとされている。

E. 結論

このことから考えると、腎不全を合併した症例程、肝予後も悪くなり、isolated ADPLDを含めた腎嚢胞形成が軽い症例程肝予後も良好ではないかと推察された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

H. 研究発表

1. 論文発表

Takei R, Ubara Y, et al. Percutaneous Transcatheter Haptic Artery Embolization for patients with polycystic liver Disease. *Am J Kidney Dis*, 2007,49(6):744-52

2. 学会発表

1. ASN, renal week 2007, Intravascular treatment on patients with symptomatic polycystic kidney and liver. Toranomon Hospital, Ubara, Y, Hoshino, J, Suwabe T, et al. 2007. 11.1-7

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

「嚢胞腎患者における高分子アディポネクチンの測定」

研究協力者 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 花岡一成

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎（PKD）では腎障害の進行の程度に比較して高血圧や動脈硬化の進行が顕著である。今回の検討では動脈硬化の促進因子と考えられるアディポサイトカインや血管の慢性炎症がPKDの動脈促進因子となっているかを調べるため、保存期腎不全患者をPKD患者と非PKD患者に分けて評価を行った。結果は両群に違いはなく、動脈硬化促進因子として内皮機能検査等を検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

脂肪組織の分泌するアディポサイトカインは糖尿病、高脂血症、動脈硬化症の誘因および増悪因子である。慢性腎不全（CRF）では、動脈での慢性炎症が、腎機能障害の進行に伴う全身の代謝異常の原因と考えられ、アディポサイトカインの関与が示唆されている。

血管病変や高血圧の合併の多い嚢胞腎患者（PKD）において抗動脈硬化因子 adiponectin（AN）および高分子 adiponectin（HAN）を測定し、腎障害との関連を検討した。

B. 研究方法

当院受診中の Stage1～4 期腎疾患患者 38 名（男 25 名・女 13 名、平均 CCr 65.5ml/min）について血清 AN、HAN 濃度、血清 Cr 濃度、24 時間蓄尿による CCr、高感度 CRP 測定を行った。疾患別では PKD 患者 19 名（PKD

群）、非 PKD 患者 19 名（非 PKD 群：糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症、SLE）。

（研究の倫理面への配慮）

本研究で施行している検査は、腎不全診療の中で日常検査として施行されている項目として腎機能、貧血検査を行い、同時に患者の同意を得てアディポサイトカインの採血を追加し検討した。個人のプライバシー保護については十分に留意し、検査項目については日常診療のなかで説明を行った。さらに、学会発表の際には、個人の情報は削除した。

C. 結果

血清 AN 濃度（ $\mu\text{g/ml}$ ）は PKD 群 15.78 ± 2.09 、非 PKD 群 16.49 ± 3.16 。血清 HAN 濃度（ $\mu\text{g/ml}$ ）はそれぞれ 9.99 ± 1.75 、 9.98 ± 1.96 で、AN、HAN とも両群間に有意差を認めなかった（ $p > 0.05$ ）。血清 Cr 値上

昇に伴い血清 AN 濃度、血清 AN 濃度の上昇傾向を認めた。血清 AN 濃度-HAN 濃度には両群とも強い正の相関を認めた。また AN に対する HAN 濃度比 (%HAN) は、今回の検討では腎障害とは相関しなかった。

PKD 群については腎障害時に AN、HAN の上昇傾向を認め、CCr と AN の間に有意な負の相関を認める。しかし今回の検討では、他疾患に比較し有意に AN、HAN が上昇してはいない事がわかった。また両群ともに CCr と CRP の間には相関関係を認めなかった。

D. 考察

ADPKD 患者の血管内皮機能検査や PKD1 ノックアウトマウスを使った実験により、PKD では血管内皮の反応が低下していることが近年報告され、早期より動脈硬化、高血圧の進行する原因と考えられている。高血圧や動脈硬化が顕性化してくる保存期慢性腎不全において動脈硬化の進行に血管の慢性炎症や血中アディポサイトカインの関与が報告されているため、これらの指標が保存期慢性腎不全において非 PKD 群との間に相違があることを予測して検討を行なった。しかし今回測定した AN、HAN、高感度 CRP は PKD 群、非 PKD 群の間に統計学的な有意差を認めず、保存期腎不全における PKD の血管障害、動脈硬化の進展を評価するパラメーターとしては不十分であった。今後は血管反応性の機能検査などを含めた幅広い検査を施行し、PKD 患者の動脈硬化を詳しく評価した上で、腎障害への関与を検討する必要があると考えられる。

E. 結論

PKD 群では腎障害時に AN、HAN の上昇を認めるが、他疾患に比較し有意ではなく、今回の検討からは、AN、HAN 依存性に動脈硬化促進、血管病変の進行が起こっているとは言えない。また %HAN と腎障害時の血管病変の関連については更なる検討が必要である。

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

なし

2. 学会発表

花岡一成、川口良人、小坂直之、岡田秀雄、丹野有道、柳沼樹宏、清水昭博、岡田和久、細谷龍男。 嚢胞腎患者における高分子アディポネクチンの測定。 第 48 回日本腎臓学会学術総会。 2005 年

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

「多発性嚢胞腎患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞の検討」

研究協力者 花岡一成、細谷龍男
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 講師、教授

研究要旨

骨髄由来の血管内皮前駆細胞（EPC）は動脈硬化進行により低下することが知られている。保存期慢性腎不全患者を対象に、EPCを末梢血中で測定したところ、腎障害進行、貧血の増悪とともに低下したが、今回の検討では多発性嚢胞腎の有無はEPC量を規定する因子にはならなかった。

A. 研究目的

慢性腎不全では、腎機能障害、貧血とともに動脈硬化の進行が認められる。動脈硬化進行例では骨髄細胞由来の血管内皮前駆細胞（以下 EPC）が末梢血中で低下することが知られており、腎不全患者の動脈硬化でも EPC の低下が報告されている。また多発性嚢胞腎は高血圧や腎障害の進行が腎不全の早期より顕著になると考えられている。

本研究では、保存期腎不全患者（CKD 分類 Stage 1～4）を多発性嚢胞腎患者と非多発性嚢胞腎患者とに分け、末梢血中の EPC 量に差異が存在するかどうかを検討した。

B. 研究方法

平成 17 年 4 月～12 月に受診した保存期慢性腎不全患者 50 名（平均年齢 65.5 ± 2.1 歳、男性 38 名、女性 12 名）を対象に、血清 Cr 濃度、Hb 濃度、CRP 濃度、末梢白血球数（WBC）、血清エリスロポエチン

（EPO）、EPC（CD34(+)CD133(+)細胞/CD45 陽性細胞(%)）測定を施行。患者を A 群：ADPKD 患者（25 名、男性 18 名、女性 7 名）、B 群：非 ADPKD 患者（25 名、男性 20 名、女性 5 名）に分けて検討を行った。

（研究の倫理面への配慮）

対象患者に対して文書により同意を得た上で、検討を行った。

C. 結果

両群の血清 Cr 濃度（A 群： 2.00 ± 0.33 mg/dl、B 群： 2.27 ± 0.29 mg/dl）、Hb 濃度（A 群： 12.9 ± 0.30 g/dl、B 群： 12.2 ± 0.33 g/dl）、CRP 濃度（A 群： 0.11 ± 0.03 mg/dl、B 群： 0.19 ± 0.04 mg/dl）、WBC（A 群： $6.20 \pm 0.44 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、B 群： $6.02 \pm 0.30 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ）、血清 EPO 濃度（A 群： 21.28 ± 1.15 mU/ml、B 群： 23.52 ± 2.00 mU/ml）、EPC（A 群： 0.011 ± 0.001 %、B 群： 0.011 ± 0.001 %）に有意差がなかつ