201128237A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築

平成 23 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　大河内 信弘

平成 24（2012）年 3 月

目　次

Ⅰ．総括研究報告書
多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築 …… 1
筑波大学 医学医療系 消化器外科　大河内信弘

Ⅱ．分担研究報告書 …… 9

1．本邦における多発肝のう胞症の実態調査（全国アンケート調査）に関する研究 …… 9
筑波大学 医学医療系 消化器外科　福永　潔

2．多発肝のう胞症試料バンクの構築と収集試料の品質解析に関する研究 …… 45
筑波大学 医学医療系 診断病理　野口雅之

3．多発肝のう胞症試料バンクにバンキングした試料を用いた遺伝子変異解析 …… 55
筑波大学 医学医療系 診断病理　竹内朋代

4．多発肝のう胞症に対する内科的治療 …… 67
近畿大学医学部附属病院 消化器内科学　工藤正俊

5．多発肝のう胞症に対する外科的治療 …… 71
東北大学病院臓器移植医療部移植・再建・内視鏡外科
川岸直樹

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 …… 77

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 …… 79

Ⅰ. 総 括 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築

総括研究報告書

研究代表者　　大河内 信弘　筑波大学 医学医療系 消化器外科 教授

研究要旨

本研究班は，難治性疾患の克服に向けて調査や研究を効率よく積極的に行うことができる体制を整備するために，希少性が高く，原因不明，効果的な治療法が確立していない難治性良性肝疾患である多発肝のう胞症（Polycystic Liver Disease ; PLD）を対象に，i）患者の臨床情報や手術検体などの試料（組織）を収集して個人情報を十分に配慮した上で管理・保存する試料バンク・システムを構築すること，ii）バンキングした検体を組織学的，分子生物学的に解析してその原因を探ること，iii）これまでの治療方法ならびにその治療成績を詳細に調べて解析することを目的とする．

具体的な内容としては，個人情報を保護した臨床情報の収集と並行して試料（組織）バンクにおいて臨床情報や検体を管理するためのインフォームドコンセントを実施した上で試料の収集，管理を行う．加えて，個人が特定されやすい希少疾患に対する情報保護およびバンキングの方法を検証して，研究や調査に積極的に活用できる体制を整える．構築した試料バンクに全国の施設で個々に管理している検体をバンキングし，PLDの病理組織型，発現蛋白，ならびに遺伝子変化を検索しその病因・病態の解明を行う．加えて，これまで行われたPLDに対する内科的・外科的治療について詳細な内容を調査し，病態に適した有効な治療方法を検討する．最終的には，資料の解析成果や調査結果を総合的に検討し，PLDに対する治療ガイドラインを作成することを目標とする．

研究分担者氏名

福永　潔　　筑波大学 医学医療系 消化器外科　講師
野口　雅之　　筑波大学 医学医療系 診断病理　　教授
竹内　朋代　　筑波大学 医学医療系 診断病理　　助教
工藤　正俊　　近畿大学医学部附属病院 消化器内科学　教授
川岸　直樹　　東北大学病院臓器移植医療部移植・再建・内視鏡外科 准教授

研究協力者氏名

加野　准子　　筑波大学 医学医療系 診断病理　講師

小川　光一　　筑波大学 大学院人間総合科学研究科 大学院生
坂下　信悟　　筑波大学 医学医療系 診断病理　講師
李　冬平　　筑波大学 医学医療系 診断病理　研究員
島田　康子　　筑波大学 医学医療系 診断病理　研究員

A. 研究目的

多発肝のう胞症（Polycystic Liver Disease ; PLD）は，肝臓の中に嚢胞と呼ばれる液体のたまった袋が多数形成される難治性良性肝疾患である．嚢胞の増加や巨大化のために圧迫症状や腹囲の増大が生じ，長期にわたって生活に支障をきたし，時として肝移植を必要とするケースもある．国内外における報告は症例報告が数編のみであり患者数は把握されておらず，本疾患について病態の詳細はわかっていない．そのため治療法，患者や家族の生活の質（Quality of Life）を向上するための研究が遅れており，有効な治療方法が確立していない．さらに研究を行うためのヒト組織や臨床情報の入手が非常に困難であり，効果的な治療に向けた進展がない．PLD 患者の主観的な満足感を向上させるためにも原因解明や治療方針の作成は重要な課題であり，本研究では全国の肝疾患，難治性疾患の専門家と連携して研究・調査推進のための情報（症状，治療内容，経過等）・試料（組織）バンクを構築することを目的とする．

平成 22 年度は PLD の臨床研究，発生頻度や自然経過，種々の治療効果等の観察研究を行うことのできる体制を整えるために第一段階として，全国の症例数を把握するためのアンケート調査を行った．具体的には，全国の医療機関 490 施設を対象として，多発肝嚢胞症患者の患者数や治療の有無，および選択された治療方法の有無などを把握する目的で一次・二次アンケート調査を行った．並行して筑波大学内にヒト組織をバンキングする組織を構築し，既存試料を保管している施設の調査も行い，バンクへの試料提供を呼びかけ，その結果 4 施設から 12 検体が収集できた．

今年度は全国の肝疾患ならびに難治性疾患の専門家と連携して研究・調査推進のための情報・組織バンクをより充実したものとすることを目指すとともに，全国の施設からバンキングされた試料を用いて，PLD の病理組織型，発現蛋白，ならびに遺伝子変化を検討する．加えて，これまで行われた PLD に対する内科的・外科的治療について詳細な内容をアンケート形式で調査し，病態に適した有効な治療方法の検討を行う．

本事業を遂行することでこれまでに PLD について研究するための材料を得ることができなかった研究者にとって，十分な情報と試料を提供することが可能になり，原因の解明や治療法の確立，さらに患者や家族の社会生活の機能改善や精神的健康の向上にもよい影響を与えることができる．最終的には，研究成果や調査結果をまとめて PLD の治療ガイドラインを作成することを目標とする．

本事業の成果は，PLD と同様の希少性の高い難治性疾患について，診断や治療のガ

イドラインを作成するための基盤となる情報・試料バンクを設立することや，その病態の原因究明の体制づくり，ならびに個々の施設で独自に行われている治療法の体系化に効果を発揮する．

B. 研究方法

今年度は，22 年度に筑波大学内に構築したヒト組織バイオバンクを利用して，全国の PLD 患者の臨床情報の収集や，研究用試料のバンキングを肝疾患や難治性疾患，情報管理に関する専門家との協力の下に進めていく．

1. 治療患者数ならびに治療内容の調査（三次調査）

担当・・・福永，小川

1）調査対象者

肝癌研究会登録施設を中心とした全国の肝疾患及び難治性疾患を専門とした医療機関の医師を対象とした．

2）調査実施方法

肝癌研究会登録施設を中心とした全国の肝疾患および難治性疾患を専門とする 490 の医療機関のうち，二次アンケート（22 年度施行）で多発肝のう胞症に対し治療を行ったと回答した 101 施設, 230 症例を対象に三次アンケート調査を行った．調査票を郵送にて送付，回収した．調査期間は平成 23 年 6 月 1 日から 12 月 20 日とした．すべてのアンケートは個人を特定できない形で行った．

3）調査内容

・PLD の画像診断による病型分類（I 型, II 型, III 型）
・合併する疾患（特に多発性嚢胞腎の有無）
・治療前の performance status
・治療適応
・初回治療（嚢胞内容穿刺吸引，嚢胞開窓術，肝切除，肝移植，肝動脈塞栓療法）
・手術（術式，時間，出血量，在院日数，合併症）
・治療効果ならびにその 5 年継続治療効果

4）集計方法

筑波大学大学院人間総合科学研究科において調査結果の集計を行った．

2. 試料（組織）の収集

担当・・・野口，加野

平成 22 年度は全国の肝疾患を専門とする医療施設の中で PLD の切除もしくは肝移植を行った 4 施設より 12 症例の試料を収集・保存することができた．今年度はさらにバンクの充実化を図るために，これまでに PLD 患者の肝切除または肝移植を行い，既

存試料（組織）を保管している施設に対して検体提供を依頼した.

1）対象

当該事業で実施したPLD患者の実態調査をもとに,治療の有無や治療法についての詳細を抽出し，肝切除などの治療を実施した医療施設に対してPLD試料のバンキングへの提供を依頼した.

2）試料（組織）のバンキング方法

試料（組織）の提供を受けるにあたり，提供機関において連結不可能匿名化がなされているものに限り，収集・管理を行った．試料の保管は既に筑波大学で手術検体の収集・管理を行っているつくばヒト組織バイオバンクのシステムを活用した．試料（組織）は，検体保存用に温度異常感知警報装置を搭載した超低温庫で二次元バーコードシステムによる管理を行った.

（倫理面への配慮）

収集・管理する試料（組織）は連結不可能匿名化された既存試料（組織）であり，臨床研究に関する倫理指針に基づき，試料（組織）提供機関の代表者等に対して機関外への試料提供についての報告を行った．また，研究用に試料（組織）を収集，保管することに関しては，すでに筑波大学内の倫理委員会において許可を得た．本研究の遂行においては，ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号），疫学に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守した.

3．遺伝子解析

担当・・・竹内，坂下，李，島田

PLDの病態を把握して治療ガイドラインを作成するためにPLD試料バンクで収集した試料を利用して，PLDとの関連が示唆されている遺伝子（PRKCSH遺伝子）の変異解析を行った.

4．治療法とその効果の検討

担当・・・工藤，川岸

一次，二次，三次アンケートの結果を詳細に解析し，嚢胞内容穿刺吸引，嚢胞開窓術，肝切除，肝移植，肝動脈塞栓療法等の治療に関する選択基準とその効果について検討した.

C．研究結果

1．治療患者数ならびに治療内容（三次調査）

・治療を受けた患者数

全国の医療機関101施設230症例に対して調査票を送付し，85施設から188症例の

回答を得られた．うち多発肝のう胞症に対する治療が行われていない症例が 8 例あったため，最終的な解析症例数は 180 例であった．回収率は 81%であった．

・PLD 患者の症状・治療方法などの実態

180 例中 90 例に多発性嚢胞腎を合併していた．病型分類では I 型 82 例（46%），II 型 65 例（36%），III 型 27 例（15%）であった．治療適応となった症状は腹部膨満が 184 例（71.6%）と最も多かった．複数回治療を含むのべ治療回数は 257 件であり，内訳は嚢胞内容穿刺吸引 128 件（49.8%），嚢胞開窓術 53 件（20.6%），肝切除 44 件（17.1%），肝移植 13 件（5.1%），肝動脈塞栓療法 11 件（4.3%）であった．治療効果 5 年継続率はそれぞれ 29.2%，72.1%，80.0%，84.6%，評価不能であった．合併症発生率はそれぞれ 23.4%，28.3%，31.8%，61.5%，54.5%であった．死亡例は 14 例（7.8%）であったが，治療関連死亡は 3 例（1.7%）であった．病型別に各治療法の治療効果 5 年継続率を比較すると，I 型に対しては嚢胞内容穿刺吸引（オルダミンによる硬化療法併用）が 80.0%，嚢胞開窓術が 79.0%，II 型に対しては肝切除術が 90.2%，III 型に対しては肝移植が 75%とそれぞれ良好であり良い適応と考えられた．

2. 試料の収集とバンキング

・PLD 試料の収集

PLD 試料に対するコントロール試料として，単発性の肝のう胞試料を収集した．2000 年から 2010 年までの間に筑波大学附属病院において病理解剖を行った症例の中で単発性肝のう胞と診断された 13 症例のホルマリン固定パラフィン包埋薄切切片を収集した．

・PLD の組織バンキング

22 年度の 13 検体に加えて，新たに PLD の治療を行い既存試料が保管されている 3 施設より 6 症例（計 22 検体）の試料を収集した．そのうち 16 検体はホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）薄切切片であり，2 検体はのう胞液，1 検体は血液であった．

3. 遺伝子解析

PLD 試料バンクで収集したホルマリン固定パラフィン包埋薄切切片から DNA の抽出及び GAPDH 遺伝子の PCR が施行できることを確認した．次に既知文献を参考に PRKCSH 遺伝子の Open Reading Frame（ORF）の全長をカバーするプライマーセットを設計して，抽出した DNA について PCR を施行した．解析に使用した PLD 試料は複数の医療施設から収集したものであり，PCR による増幅が認められない試料もあった．PCR プライマーを再設計して検証したところ，全長が 200bp 程度であればホルマリン固定試料から抽出した DNA においても PCR の施行が可能であることが分かった．

ORF が 6500bp の sec63 遺伝子についても増幅長が 200bp 程度になるようにプライマーペアの設計を行った.

4. 治療法とその効果

初回治療時の病型別に選択された治療法を見ると, いずれの病型でも嚢胞内容穿刺吸引が最も多く, 外科的治療では I 型で嚢胞開窓術, II 型で肝切除, III 型で肝移植がそれぞれ多く選択されていた). 55 例 (30.6%) に 2 回以上の複数回治療が行われていた. 二次アンケートで, 外科的治療方法については, 嚢胞内容穿刺吸引に次いで肝切除術 (同時に開窓術が行われた症例を含む) が 12.3%と 2 番目に多い治療法であった. ついで, 開窓術 (同時に肝切除術が行われた症例は除く) が 9%, 肝移植術 1.9%と続いていた. それぞれの外科的治療法で主治医が効果ありと回答した割合は, 肝切除術が 96%, 開窓術が 92%, 肝移植術が 100%であった.

D. 考察

PLD に関する情報は世界的にも非常に少なく, 患者の多くが女性であること以外, 発症率や患者数もよくわかっていない. そのため, 治療法の開発や QOL 向上のための研究が遅れている. 本研究では PLD を克服するための研究や調査を行う際に必要となるデータベースおよび試料バンクを構築して治療方針の作成をサポートする基盤作りを行った. 22 年度の事業により, 全国の肝疾患や難治性疾患を専門とした施設に PLD の実態調査への協力を依頼して全国 167 施設に 499 人の PLD 患者が存在し, 治療もしくは経過観察が行われていることを明らかにした. 23 年度の事業により 499 名のうち 180 名が治療を受けており, 治療として嚢胞内容穿刺吸引 49.8%, 嚢胞開窓術 20.6%, 肝切除 17.1%, 肝移植 5.1%, 肝動脈塞栓療法 4.3%が行われていることが明らかになった. それらの治療効果 5 年継続率はそれぞれ 29.2%, 72.1%, 80.0%, 84.6%, 評価不能であった. 一次から三次調査の結果を詳細に解析し, 今後は, 適応, 効果について, 治療ガイドライン作成を行う. **この課題に関しては工藤, 福永, 川岸が担当する.**

並行して筑波大学で既に手術検体の収集・管理を行っている筑波大学ヒト組織バンクを利用して既存試料 (組織) の収集を行った. PLD は希少疾患であり, 基本的な臨床情報はもちろん臨床研究に必要な試料 (組織) を手に入れることが困難であるが, 22 年度, 23 年度の事業により 18 症例 (22 検体) をバンキングできた. 23 年度はこれらの試料から DNA を抽出し PLD 関連遺伝子とされる PRKCSH 遺伝子の発現の解析を開始した. **この課題に関しては次年度も野口, 加野, 竹内, が担当し継続研究とする.**

次年度は, PLD の治療, 予後調査を継続して行うとともに, 本事業で構築した試料バンクを利用して PLD の分子生物学的な病態解析を継続して行うことで, 発症の原因解明や治療法の開発が進み診断・治療のガイドラインが作成され, さらには患者や家族の QOL 向上に大きく貢献することが期待できる. 本事業は, 他の肝疾患や難治性疾患

に関する専門家の育成にも大きく貢献し，日本のみならず，世界各国の健康福祉に役立つことができる．また，このような希少疾患に対する調査・研究のためのデータベースの構築は世界中のあらゆる難病に対しても応用できるため，必要性の高い重要な研究であるといえる．

E. 結論

1) PLD の実態把握ならびに治療ガイドラインを作成するための基盤となる情報・試料バンクを整備し，PLD の治療に携わっている全国の施設から 18 症例（22 検体）をバンキングした．
2) 全国の肝疾患を専門とする医療機関のうち 167 施設に 499 人の PLD 患者がおり，そのうち 180 名が何らかの治療を受けていることが明らかになった．
3) 治療として嚢胞内容穿刺吸引 49.8%，嚢胞開窓術 20.6%，肝切除 17.1%，肝移植 5.1%，肝動脈塞栓療法 4.3%が行われていた．
4) 治療効果の 5 年継続率は嚢胞内容穿刺吸引が 29.2%，嚢胞開窓術が 72.1%，肝切除が 80.0%，肝移植が 84.6%，肝動脈塞栓療法が評価不能であった．
5) バンキングされた試料から DNA を抽出することが可能であった．
6) バンキングした試料から抽出した DNA を用いて，PLD 関連遺伝子とされる PRKCSH 遺伝子の発現の解析を開始した．

F. 研究発表

1. 論文発表

小川光一，福永潔，竹内朋代，他．　本邦における多発肝嚢胞症のアンケート調査．　肝臓　2011；52：709-715.

2. 学会発表

第 15 回日本肝臓学会大会　「本邦における多発肝嚢胞症の実態調査（全国アンケート調査）」

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンクの構築」
分担研究報告書

本邦における多発肝のう胞症の実態調査（全国アンケート調査）に関する研究

研究分担者　福永　潔　筑波大学医学医療系消化器外科 講師
研究協力者　小川光一　筑波大学大学院人間総合科学研究科 大学院生

研究要旨

本邦における多発肝のう胞症の治療実態の把握を目的に全国アンケート調査を行い，治療が行われていた 180 例を対象に解析した．90 例に多発性嚢胞腎を合併していた．病型分類ではⅠ型 82 例（46%），II 型 65 例（36%），III 型 27 例（15%）であった．治療適応となった症状は腹部膨満が 184 例（71.6%）と最も多かった．複数回治療を含むのべ治療回数は 257 件であり，内訳は嚢胞内容穿刺吸引 128 件（49.8%），嚢胞開窓術 53 件（20.6%），肝切除 44 件（17.1%），肝移植 13 件（5.1%），肝動脈塞栓療法 11 件（4.3%）であった．治療効果 5 年継続率はそれぞれ 29.2%，72.1%，80.0%，84.6%，評価不能であった．合併症発生率はそれぞれ 23.4%，28.3%，31.8%，61.5%，54.5% であった．死亡例は 14 例（7.8%）であったが，治療関連死亡は 3 例（1.7%）であった．病型別に各治療法の治療効果 5 年継続率を比較すると，Ⅰ型に対しては嚢胞内容穿刺吸引（オルダミンによる硬化療法併用）が 80.0%，嚢胞開窓術が 79.0%，II 型に対しては肝切除術が 90.2%，III 型に対しては肝移植が 75%とそれぞれ良好であり良い適応と考えられた．

A. 研究目的

多発肝のう胞症は希少疾患であり，症例の蓄積が困難であるため治療選択のコンセンサスが得られていない．本研究では本邦における多発肝のう胞症の実態を調査し，その結果をもとに本邦独自の治療ガイドラインを作成することを目標としている．これまで全国の医療機関 490 施設を対象として，多発肝のう胞症患者の患者数や治療の有無，および選択された治療方法の有無などを把握する目的で一次・二次アンケート調査を行った．今回，二次アンケート調査で多発肝のう胞症に治療を行ったと回答した施設・症例を対象にさらにアンケート調査（三次アンケート）を行い，本邦における多発肝のう胞症の治療実態の詳細な把握を行う．

B. 研究方法

1）アンケート調査（三次）

肝癌研究会登録施設を中心とした全国の肝疾患および難治性疾患を専門とする医療機関のうち，二次アンケートで多発肝のう胞症に対し治療を行ったと回答した 101 施設 230 症例を対象に三次アンケート調査を行った．調査票（参考資料）を郵送にて送付，回収した．調査期間は平成 23 年 6 月 1 日から 12 月 20 日とした．質問事項は以下の通りである．

患者情報

・患者年齢（もしくは転院時年齢あるいは死亡時年齢）
・性別
・初診日
・多発性嚢胞腎（両腎に各々5 個以上の嚢胞がある）の有無
　有，無，不明
・現在の腎機能
　正常，血清クレアチニン異常，透析，不明
・画像検査による多発肝のう胞症の病型
　Ⅰ型，Ⅱ型，Ⅲ型，不明
・現在の状態
　生存，死亡，転院
・症状の有無
　有，無

多発性肝のう胞症の治療について

経過中，複数回の治療が行われた場合，1 回目の治療，2 回目の治療，3 回目の治療それぞれについてお答え下さい．先生がご担当ではない場合，もしくは前医における治療のため，詳細不明の場合は分かる範囲でお答え下さい．

1 回目の治療

・治療時期　　年　月　日
・この治療は先生の所属している医療機関で行われましたか
　はい，いいえ
・治療前の腎機能
　正常，血清クレアチニン値異常，透析，不明
・治療適応となった症状
・自覚的症状が主であり，他覚的所見が乏しい症状．（複数選択可）
　腹部膨満，腹痛，呼吸困難，食欲不振，運動制限，その他（　　）
・他覚的所見を伴う病態（複数選択可）
　栄養障害，嚢胞内出血，嚢胞内感染，閉塞性黄疸，嚢胞破裂，腹水，食道静脈瘤，

下大静脈圧迫，肝障害，肝不全，その他（　　）

・治療前の Performance Status

PS 0（発病前と同じ日常生活が制限なく行える）

PS 1（激しい活動は制限されるが，軽い家事や事務作業は行える）

PS 2（歩行や身の回りのことはできるが作業はできない．日中の 50%以上は起居）

PS 3（限られた身の回りのことしかできない．日中の 50%以上は就床）

PS 4（身の回りのことが全くできない，終日就床）

不明

・治療方法（同時期に複数の治療が行われた場合，複数選択可）

嚢胞内容穿刺吸引，嚢胞開窓，肝切除，肝移植，肝動脈塞栓，その他（　　）

この後に治療内容の詳細についての質問がありますので，上で選択された治療についてご記入をお願いします．その後，治療経過・合併症と治療効果についてご回答下さい．

(a)　嚢胞内容穿刺吸引

治療嚢胞数：1 個，2 個，3 個，4 個，5 個以上，不明

治療嚢胞の最大径：＜2cm，2≦＜5cm，5≦＜10cm，10cm≦，不明

嚢胞内へ注入した薬剤：なし，エタノール，ミノマイシン，オレイン酸モノエタノールアミン（オルダミン），高張食塩水，その他（　　），不明

同一嚢胞に対して同時期（2 ヶ月程度の期間）に何回治療を行いましたか：

1 回で治療終了，2 回，3 回，4 回以上，不明

(b)　嚢胞開窓術

手術方法：開腹，腹腔鏡補助下，腹腔鏡下，不明

開窓した嚢胞数：1 個，2 個，3 個，4 個，5 個以上，不明

手術時間

出血量

術後在院日数

在院死亡：有，無

(c)　肝切除術

術式名

手術時間

出血量

摘出肝重量

術後在院日数

在院死亡：有，無

切除後残肝機能および残肝容積の術前評価方法について記載して下さい．

(d)　肝移植術

ドナー：脳死，生体

グラフト肝の種類

手術時間

出血量

摘出肝重量

術後在院日数

在院死亡：有，無

肝移植を行った理由（複数チェック可）

従来の治療で効果がないため，多発性肝のう胞症の重篤な合併症がみられたため，

併存している他疾患（HCC など）の治療のため，家族の希望が強かったため，

その他（　　）

(e)　肝動脈塞栓術

塞栓範囲：亜区域，区域，左葉，右葉，その他（　　）

塞栓物質：ゼルフォーム，コイル，その他（　　）

(f)　その他の治療

治療方法の詳細について記載をお願いします.

治療経過・合併症について

治療による合併症を選択して下さい.（複数選択可）

合併症なし，腹痛，発熱，腹腔内出血，術中胆管損傷，胆汁漏，胆道狭窄，創感染，腹腔内膿瘍，腹膜炎，腸閉塞，腸穿孔，大量腹水*1，肝障害，肝不全*2，肺合併症，腎障害，心不全，その他（　　），不明

＊1　大量腹水：ドレーン留置の場合，治療後 3 日目以降に 1 日 500ml 以上の排液があったもの，ドレーン留置のない場合は，穿刺排液を必要としたもの.

＊2　肝不全：治療後 5 日目以降にプロトロンビン活性が 50%以下，あるいは血清ビリルビン値が 3mg/dl 以上.

合併症ありの場合，その治療について以下に該当する処置があれば選択して下さい.（複数選択可）

該当項目なし，輸血，経皮的穿刺ドレナージ*，創の再縫合，集中治療室管理，開腹手術，人工呼吸器管理，透析（血液浄化療法を含む），局所麻酔下の治療，全身麻酔下の治療，不明

＊経皮的穿刺ドレナージ：腹水，胆汁漏，膿瘍，胸水などの治療

合併症についてコメントがありましたらお願いします.

治療効果について

治療効果はありましたか.（先生の印象で結構です.）

有，無，不明

『有』の場合：効果継続期間＿＿年＿ヶ月間

現在も効果継続中であれば右枠にチェックをお願いします.

治療効果判定に客観的な指標（PS，嚢胞の大きさ，腹囲など）を用いておられましたら，指標とされている項目ならびに治療前後の指標の変化をご記入下さい.

治療の既往が 1 回の場合は，これで終了です．2 回目，3 回目の治療を行われた既往のある患者の場合は，次ページにお進み下さい．追加事項，ご意見などありましたら，自由記載欄にお願いします.

2 回目の治療・3 回目の治療

1 回目の治療と同様の設問

2）集計方法

筑波大学人間総合科学研究科においてアンケートを回収し，調査結果の集計を行った.

C．研究結果

全国の医療機関 101 施設 230 症例に対して調査票を送付し，85 施設から 188 症例の回答を得られた．うち多発肝のう胞症に対する治療が行われていない症例が 8 例あったため，最終的な解析症例数は 180 例であった．回収率は 81%であった.

患者の性別は男性 41 例（22.8%），女性 139 例（77.2%）で女性が多かった．年齢は中央値 63.0（範囲 39～91）歳であり，60 歳代，50 歳代，70 歳代の順に多かった（図 1）.

半数の 90 例（50%）が多発性嚢胞腎を合併していた（図 2）．アンケート実施時の腎機能は，正常 113 例（62.8%），血清クレアチニン値異常 35 例（19.4%），透析導入 16 例（8.9%）であった（図 3）．血清クレアチニン値異常あるいは透析導入している割合を多発性嚢胞腎の有無で比較すると，多発性嚢胞腎ありが 44 例（48.9%），多発性嚢胞腎なしが 7 例（8.0%）であり，多発性嚢胞腎合併例に腎機能障害が多く見られた（図 4）.

多発肝のう胞症の画像診断による病型分類を行った．病型は以下の 3 型に分類した．I 型：限局した領域に大きな嚢胞が存在するもの，II 型：嚢胞がびまん性に存在するが肝実質が 1 区域以上残存するもの，III 型：無数の嚢胞が肝両葉を占拠し肝実質がほとんど残存しないものである．これに従った分類では，I 型 82 例（45.6%），II 型 65 例（36.1%），III 型 27 例（15.0%），不明 6 例（3.3%）であった（図 5）.

現在の生存状況は生存 152 例（84.4%），死亡 14 例（7.8%），転院 12 例（6.7%）であった（図 6）．死亡 14 例の内訳は，原病死（多発肝のう胞症の増悪による肝不全や嚢

胞内感染による敗血症）5 例，治療合併症による死亡 3 例（嚢胞内容穿刺吸引後の嚢胞内感染・敗血症 1 例，移植後早期合併症 2 例），他病死 4 例，原病と因果関係の不明な敗血症による死亡が 2 例であった（図 7）．死亡例における多発性嚢胞腎の有無の割合は，多発性嚢胞腎ありが 9 例（64.3%），なしが 5 例（35.7%）であった．

初回治療時の治療法は嚢胞内容穿刺吸引 86 例（47.8%），嚢胞開窓術（肝切除と同時に施行されたものを除く）38 例（21.1%），肝切除（嚢胞開窓術が同時に施行されたものを含む）32 例（17.8%），肝移植 11 例（6.1%），肝動脈塞栓療法 8 例（4.4%）の順に選択されていた（図 8）．初回治療時の病型別に選択された治療法を見ると，いずれの病型でも嚢胞内容穿刺吸引が最も多く，外科的治療では I 型で嚢胞開窓術，II 型で肝切除，III 型で肝移植がそれぞれ多く選択されていた（図 9）．55 例（30.6%）に 2 回以上の複数回治療が行われていた．1 回のみ治療を行った症例が 125 例（69.4%），2 回治療を行った症例が 33 例（18.3%），3 回以上治療した症例が 22 例（12.2%）であり，アンケート調査を行った 3 回目までののべ治療件数は 257 件であった．その内訳は嚢胞内容穿刺吸引 128 件（49.8%），嚢胞開窓術 53 件（20.6%），肝切除 44 件（17.1%），肝移植 13 件（5.1%），肝動脈塞栓療法 11 件（4.3%），その他 8 件（3.1%）であった（図 10）．肝移植を選択した理由は（複数回答可），従来の治療で効果がない 5 例（38.5%），重篤な合併症がみられた 4 例（30.8%），併存の他疾患の治療のため 4 例（30.8%），家族の希望 2 例（15.4%）であった．嚢胞内容穿刺吸引における硬化療法は 106 例（82.8%）に行われており，薬剤選択の割合はエタノール 48 例（37.5%），ミノマイシン 34 例（エタノール併用 10 例を含む）（26.6%），オレイン酸モノエタノールアミン（以下オルダミン）14 例（10.9%），高張食塩水 2 例（1.6%），薬剤なし（硬化療法なし）22 例（17.2%）であった（図 11）．また，治療効果が不十分であったり，治療効果が消失した場合に，次の治療が行われるが，その次の治療が行われていた治療法は嚢胞内容穿刺吸引 57 例，嚢胞開窓術 12 例，肝切除 4 例，肝動脈塞栓療法 6 例であり，各治療法全体における割合はそれぞれ 44.5%，22.6%，9.1%，54.5%であった．肝移植後に次の治療が行われた症例は認めなかった．

治療適応となった自覚症状は腹部膨満 184 例（71.6%），腹痛 66 例（25.7%），食欲不振 36 例（14.0%），呼吸困難 15 例（5.8%），運動制限 15 例（5.8%），発熱 11 例（4.3%），下肢浮腫 11 例（4.3%），腹部不快感 8 例（3.1%），その他 17 例（6.6%）であった（複数回答可）．その他の症状としては消化管出血，腰背部痛，右側胸部痛などが挙げられた．他覚的所見としては嚢胞内感染 20 例（7.8%），肝障害 19 例（7.4%），下大静脈圧迫 15 例（5.8%），嚢胞内出血 12 例（4.7%），栄養障害 12 例（4.7%），腹水 8 例（3.1%），嚢胞増大 4 例（1.6%），消化管圧迫 4 例（1.6%），右腎圧排 4 例（1.6%），肝不全 3 例（1.2%），嚢胞破裂 3 例（1.2%），食道静脈瘤 3 例（1.2%），C 型肝炎 3 例（1.2%），肝細胞癌 3 例（1.2%），閉塞性黄疸 2 例（0.8%），その他 4 例（1.6%）であった．その他，Budd-Chiari 症候群，肝内胆管拡張，難治性胆汁漏などが見られた（図 12）．

治療前のPerformance Status（PS）はPS0が130件（50.6%），PS1が87件（33.9%），PS2が13件（5.1%），PS3が9件（3.5%），PS4が4件（1.6%）であった（図13）．各治療法におけるPS3以上の割合は，嚢胞内容穿刺吸引5例（3.9%），嚢胞開窓術0件（0%），肝切除1例（2.2%），肝移植7例（53.8%），肝動脈塞栓療法0例（0%）であり，肝移植ではPS不良例の割合が多かった．また初回治療前のPS3以上の症例は10例あり，病型別の内訳はI型1例，II型1例，III型6例，不明2例であった．

治療効果は，治療効果継続率を指標として評価した．治療効果5年継続率（以下5年継続率）は，嚢胞内容穿刺吸引29.2%，嚢胞開窓術72.1%，肝切除80.0%，肝移植84.6%であった．肝動脈塞栓療法は観察期間が5年以上の症例がなく評価不能であった．内科的治療に比べ外科的治療で治療効果が良好であった（表1）．嚢胞内容穿刺吸引における硬化療法薬剤別の5年継続率は，エタノール27.8%，ミノマイシン37.8%，オルダミン36.7%，高張食塩水0%，薬剤なし0%であった．I型に対しオルダミンを併用した症例は80.0%と比較的成績良好であった（表2）．

合併症は嚢胞内容穿刺吸引で30例，嚢胞開窓術で15例，肝切除で14例，肝移植で8例，肝動脈塞栓療法で6例見られ，合併症発生率はそれぞれ23.4%，28.3%，31.8%，61.5%，54.5%であった．またClavien分類Grade IIIb以上の重大な合併症は，それぞれ2例（1.6%），1例（1.9%），4例（9.1%），2例（15.4%），0例（0%）であった（表1）．嚢胞内容穿刺吸引では発熱，腹痛が多く，嚢胞開窓術では大量腹水，肝切除では大量腹水や胆汁漏，肝動脈塞栓療法では腹痛がそれぞれ多かった．肝移植では肝壊死やグラフト不全（肝動脈血栓）など特徴的な移植合併症による早期死亡例のほか，胆汁漏，大量腹水，腎障害など多彩な合併症が見られた．

さらに外科的治療を術式別に評価すると，嚢胞開窓術，肝切除，肝移植の順に平均手術時間はそれぞれ208.6±110.6分，335.9±96.2分，1103.8±579.1分，平均出血量（嚢胞内容液含む）はそれぞれ419.3±869.6ml，1358.1±1839ml，14521.8±15846.2ml，平均術後在院日数はそれぞれ20.3±19.5日，26.2±19.8日，51.5±38.9日であり，いずれの評価項目も手術侵襲に比例した値を示していた（表3）．また嚢胞開窓術における開腹と腹腔鏡下（補助下も含む）別の成績を比較すると，平均手術時間はそれぞれ271.2±118.6分，154.3±65.3分，平均出血量（嚢胞内容液含む）はそれぞれ802.1±1112.5ml，86.4±315.2ml，平均術後在院日数はそれぞれ30.9±23.8日，10.7±4.4日であり，いずれの項目でも腹腔鏡下で良好な成績であった（表4）．また病型別に各治療方法の5年継続率を比較すると，I型に対する嚢胞開窓術79.0%（n=22），II型に対する肝切除術90.2%（n=21），III型に対する肝移植75%（n=8）がそれぞれ良好な結果であった（表5）．

D. 考察

多発肝のう胞症は女性に多いことが知られており[1]，前回のアンケート調査で 50〜70 歳代の中年期以降に問題となることが多いとの結果であったが，治療例に限った今回の調査でも，女性が 77.2%と多く，年齢も 50〜70 歳代に多く同様の傾向であった．

多発肝のう胞症の半数に多発性嚢胞腎が合併することが知られているが[1]，本調査，すなわち治療例での多発性嚢胞腎合併率は 50%であった．多発性嚢胞腎合併例の腎機能障害（血清クレアチニン異常および透析導入）は 48.9%に見られ，非合併例の 8%に比べ高率であり，治療時に留意する必要があると考えられた．

死亡例が 14 例（7.8%）に見られたが，原病死は 5 例（2.8%）と少数であり，生命予後は良好と言える．

治療適応となった症状は腹部膨満や腹痛など，嚢胞増大に伴う周囲臓器への圧排症状によるものが多かった．肝障害，肝不全はそれぞれ 7.4%，1.2%と少なく，腎機能障害を伴うことが多い多発性嚢胞腎に対し，多発肝のう胞症では肝機能が保たれることが多いことが改めて確認された．

嚢胞内容穿刺吸引は初回治療で86例（47.8%）と最も多く選択されており，病型別でも同様であった．のべ治療回数は128例（49.8%）であり，2回目以降にも多く選択されていた．硬化療法は106例（82.8%）に行われ，使用された薬剤はエタノール，ミノマイシン，オルダミンの順に多かった．5年継続率は嚢胞内容穿刺吸引全体で29.6%であり，病型別ではI型で47.1%と比較的良好であった．薬剤別の5年継続率はミノマイシン，オルダミンがそれぞれ37.8%，36.7%でありエタノールの27.8%や高張食塩水，薬剤なしの0%に比べ比較的良好であった．併用薬剤別，病型別に見るとI型に対するオルダミンが80.0%，ミノマイシンが59.7%と比較的良好であった．次回治療が行われた症例が全体で57例（44.5%）と多く，外科的治療に比べて不良であった．合併症発生率は23.4%であり外科的治療に比べやや少なかった．前回のアンケート調査では，嚢胞内容穿刺吸引は治療例の50.2%に行われ，主治医の判断により治療効果ありとされた症例が77%と高率であったが，長期成績は不良であることが示唆された．Nakaokaらはオルダミンを用いて成功率93.3%，観察中の再発率0%であったと報告しており[2]，本調査でもI型に対するオルダミンのみ外科的治療と匹敵する5年継続率が得られた．症例数が少なく観察期間も不十分であるため，今後の症例蓄積が必要と考えられた．

肝動脈塞栓療法は初回治療で8例（4.4%），のべ治療数11件（4.3%）であり他の治療に比べ，施行数は少なかった．5年継続率は5年観察された症例がなく評価困難であるが，次回治療が6例（54.5%）に行われ，合併症発生率も54.5%と高いことから第一選択とはなりにくいと考えられる．今後は症例を蓄積し，適応となる症例を慎重に判断する必要があると思われた．

外科的治療は100例（55.6%）と半数以上の症例に行われていた．初回治療時に選択された割合は嚢胞開窓術38例（21.1%），肝切除32例（17.8%），肝移植11例（6.1%）の

順に多かった．のべ治療件数も嚢胞開窓術53件（20.6%），肝切除44件（17.1%），肝移植13件（5.1%）の順に多かった．手術関連因子については手術時間，出血量，術後在院日数とも嚢胞開窓術，肝切除，肝移植の順に増加した．5年継続率はいずれも内科的治療に比べ良好であり，嚢胞開窓術72.1%，肝切除80.0%，肝移植84.6%であった．合併症の頻度はそれぞれ28.3%，31.8%，61.5%と侵襲が大きくなるに従って増加していた．またClavien分類Grade IIIb以上の重大な合併症も，肝切除，肝移植ではそれぞれ9.1%，15.4%と他の治療に比べ高率であった．特に肝移植は肝壊死やグラフト肝不全など，移植特有の死亡率の高い合併症があり，適応の際には考慮する必要があると考えられた．また海外の報告ではI型に嚢胞開窓術，II型に肝切除，III型に肝移植が良い適応であるとされているが[3)4)]，本調査で5年継続率を比較すると，I型に対する嚢胞開窓術79.0%（n=22），II型に対する肝切除術90.2%（n=21），III型に対する肝移植75%（n=8）と良好な治療成績が得られた．中にはII型に対する肝移植100%（n=3）など推奨される適応の術式を超える成績も見られたが，手術侵襲や合併症発生率，さらに症例数が少ないことも考慮すると，I型に嚢胞開窓術，II型に肝切除，III型に肝移植という選択は妥当でありこれを遵守することで良好な手術成績が得られると考えられた．また嚢胞開窓術における開腹と腹腔鏡下の手術成績を比較すると，手術時間，出血量，術後在院日数とも後者で良好であった．合併症発生率もそれぞれ34.6%，22.2%と後者で低いことから，今後は嚢胞開窓術においては腹腔鏡下での手術が第一選択となると考えられた．

またPSに関しては，PS0と1で全体の84.5%を占めており，PSの低下が軽度であっても治療が行われることが多く，すなわち患者本人のQOLが治療適応に大きく影響することが示唆された．またPS3以上の症例は13例（5.1%）に見られ，そのうち半数以上の7例に対し肝移植が行われていた．PS3以上の肝移植症例における5年継続率は85.7%であった．肝移植以外の治療を受けた6例の患者の内訳は嚢胞内容穿刺吸引5例，肝切除1例であり，その治療効果は17ヶ月経過時に20%と肝移植より低かった．PSが不良であっても，肝移植により治療効果を得ることができると考えられた．

本調査結果から，多発肝のう胞症の治療選択にあたっては，症例毎に詳細な検討が必要ではあるが，重度の合併症がみられない場合には患者本人のQOL低下や希望により治療するか否かを決定し，画像検査で病型を判定し，Ⅰ型であればオルダミンによる硬化療法を併用した嚢胞内容穿刺吸引あるいは腹腔鏡下嚢胞開窓術，Ⅱ型であれば肝切除，Ⅲ型であれば肝移植が適応となると考えられた．またPSが著しく低下するような重度の症例はⅢ型に多いが，移植による治療効果は高く，PSが低いことのみで肝移植を除外することはできないと考えられた．

E. 結論

全国のアンケート調査により，多発肝のう胞症の治療の実態が明らかとなった．今後