

201231060A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大河内 信弘

平成 25 (2013) 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

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 . . . . . 7  
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を利用した免疫組織化学的解析 . . . . . 25  
筑波大学 医学医療系 診断病理 野口雅之
3. バンキングした試料を用いた PLD 関連遺伝子の変異解析 . . . . . 41  
筑波大学 医学医療系 診断病理 竹内朋代
4. 嚢胞に対するオレイン酸モノエタノールアミン注入療法の検討 . . . . . 55  
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 . . . . . 59  
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
6. 症候性肝腫大を呈する症例に対する肝動脈塞栓術 . . . . . 65  
虎の門病院腎センター 内科 乳原 善文

# 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

多発肝のう胞症（PCLD）は多発する肝嚢胞を特徴とする遺伝性疾患である。希少疾患であるため、病態の詳細は不明である。近年、腎病変を伴わない PCLD の原因遺伝子として protein kinase C substrate 80K-H (*PRKCSH*) と *SEC63* が同定され、オランダやフィンランドの PCLD 患者の家系で複数の遺伝子変異が報告されている。本邦における PCLD の病態を把握して治療ガイドラインを作成するため PCLD 試料バンクで収集した試料を利用し、両遺伝子の変異解析を行った。*PRKCSH* 遺伝子の中に遺伝子変異は認められなかったが、*SEC63* 遺伝子では、複数の症例でエクソン 18 の同一箇所にも 1 塩基欠失の変異が認められた。遺伝子変異の認められた症例の中には免疫組織化学染色で *SEC63* タンパクの発現が認められなかった症例も含まれており、この変異が PCLD の原因となる何らかの異常を引き起こす可能性が示唆された。

また、全国アンケート調査で得られた、202 人の PCLD 患者に対するのべ 281 件の治療について解析を行った。治療の内訳は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法 152 件（54.1%）、嚢胞開窓術 53 件（18.9%）、肝切除 44 件（15.7%）、肝移植 13 件（4.6%）、その他 19 件（6.8%）であった。病型毎の治療効果は、I 型ではオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・効果療法、肝切除、嚢胞開窓術の順に、II 型および III 型では肝移植、肝切除、嚢胞開窓術、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法の順に成績良好な傾向であった。合併症および治療効果を考慮すると、I 型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、II 型には肝切除、III 型には肝移植が妥当と考えられた。

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
乳原 善文	虎の門病院腎センター 部長

## 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
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
星野 純一	虎の門病院腎センター
井上 達夫	近畿大学医学部消化器内科
高橋 亜子	筑波大学 医学医療エリア支援室 技術補佐員

### A. 研究目的

多発肝のう胞症 (Polycystic Liver Disease, 以下PCLD) は希少な疾患で病態の詳細はわかっておらず、国内外における報告は症例報告が数編のみである。近年、PCLDの原因遺伝子として*PRKCSH*と*SEC63*が同定された。オランダ、フィンランド及び北アメリカのPCLD患者の家系で複数の遺伝子変異が報告されたが、変異の種類は人種によって様々であった。国内においては、*PRKCSH*並びに*SEC63*遺伝子の変異解析を含めてPCLD患者の試料を使った遺伝子解析の報告はなされていない。本研究は、日本のPCLD患者における*PRKCSH*遺伝子及び*SEC63*遺伝子の変異を解析することを目的とした。

PCLDに対する治療法には嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除、肝移植があげられるが、その選択についてのコンセンサスは得られていない。PCLDは希少疾患であり、大規模なコホート研究もなく、各症例に対する治療法選択は主治医の判断に委ねられているのが現状である。本研究ではPCLD患者に対する治療経験を有する全国の医療機関に対しアンケート調査を行い、本邦におけるPCLD治療の実態を明らかにし、治療指針を提示することを目的とした。

### B. 研究方法

前年度の難治性疾患克服研究事業で構築したPCLD組織バンクで保管している組織を活用して病理学的・分子生物学的解析を行った。また、全国アンケート調査で集積した患者情報を解析し、PCLDの治療ガイドラインを作成した。

#### 1. 組織を用いた形態学的解析および分子生物学的解析

海外における遺伝子変異解析の文献を参考にして、プライマー設計ソフトを使って*PRKCSH*及び*SEC63*のOpen Reading Frame (ORF)の全長をカバーするプライマーを設計、作製した。このPCLD関連遺伝子のプライマーを用いて、PCLD試料バンクで保存している試料から抽出したDNAのPCRを行った。PCRで増幅ができなかった部位(エクソン)についてはプライマーの再設計を行い、再度PCRを行った。PCR産物を精製して、ダイレクトシーケンスを行った。解析は、株式会社バイオマトリックス研究所の受託DNAシーケンスサービスを利用した。塩基配列のホモロジー検索を行い、変異の有無を検証した。

(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。

## 2. 治療ガイドラインの作成

事前調査として、全国の肝臓疾患および難治性疾患を専門とする医療機関490施設を対象に、PCLD患者の有無、患者数、治療の有無を把握するためアンケート調査を行った。その結果、167施設で500名のPCLD患者が診療を受けており(1次アンケート調査)、そのうち治療を受けている患者は102施設、252名であった(2次アンケート調査)。今回、この102施設を対象に治療実態を詳細に把握することを目的に3次アンケート調査を行った。調査期間は平成23年6月1日～12月20日とした。

アンケート項目には年齢、性別、多発性嚢胞腎の有無、病型、治療適応となった症状、治療前PS、治療前腎機能、治療方法、嚢胞内容穿刺吸引で併用された硬化剤、合併症、治療効果の継続期間が含まれた。病型はGigot分類に基づいて以下の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。症状は自覚症状(腹部膨満、腹痛、食欲不振、呼吸困難、運動制限、発熱、下腿浮腫、腹部不快感など)と他覚症状(嚢胞内感染、肝障害・肝不全、下大静脈圧排、嚢胞内出血、栄養障害、腹水など)に分けて集計した。治療効果については、PCLDは良性疾患であり死亡例が少なく、治療法毎の効果判定として生存期間を用いることは適切でないと考えられるため、治療効果継続期間という独自の項目で評価した。

## C. 研究結果

### 1. 組織を用いた形態学的解析および分子生物学的解析

作製したPCLD関連遺伝子のプライマーを用いて、PCLD試料試料から抽出したDNAのPCRを行った。PCRの増幅効率は症例やエクソンによりまちまちであった。また、PCR産物の一部を用いてsecond PCRを行うことで、一度のPCRでは増幅が認められない場合においても増幅を確認することができた症例もあった。PCRで得られた産物を精製してダイレクトシーケンスを行った。ForwardとReverseの両方のプライマーを用いてシーケンスを行うことで、増幅長全ての塩基配列を読むことができた。PRKCSH遺伝子の解析では、ORFのカバー率は60%であり、変異は認められなかった。SEC63遺伝子はORFのカバー率は40%とあまり高くなかったが、複数の変異が認められた。特にエクソン18では解析を行った15症例のうち12症例で変異が認められ、そのうち11症例でc.2155aの1塩基欠失が認められた。PCLDを発症していない患者の肝組織6症例を用いてエクソン18の塩基配列を調べた。

ところ、全て野生型の塩基配列であった。

## 2. 治療ガイドラインの作成

86施設、202人のPCLD患者に対し、のべ281件の治療が行われていた。治療の内訳は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法152件(54.1%)、嚢胞開窓術53件(18.9%)、肝切除44件(15.7%)、肝移植13件(4.6%)、その他19件(6.8%)であった。合併症発生率は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除、肝移植の順に23%、28.3%、31.8%、61.5%、さらにClavien分類GradeIIIb以上の高度合併症発生率はそれぞれ1.3%、1.9%、9.1%、15.4%であり、治療侵襲が高度になるにつれ増加した。病型毎の治療効果継続率は、I型ではオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・効果療法、肝切除、嚢胞開窓術の順に、II型およびIII型では肝移植、肝切除、嚢胞開窓術、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法の順に成績良好な傾向であった。合併症および治療効果継続率を考慮すると、I型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、II型には肝切除、III型には肝移植が妥当と考えられた。

## D. 考察

本研究は、治療ガイドラインを作成するために重要な項目を明確にすることを目標として、前年度までにバンキングした試料を用いた遺伝子変異解析を行った。今回解析を行った症例では、PRKCSH遺伝子の変異は認められなかった。しかしORFのカバー率が60%であり、塩基配列が解読不能であった40%の中に変異が認められる可能性もあり、より多くの試料を検証するとともに、血液検体などのDNAの断片化の影響が少ない試料を解析する必要があると考えられた。SEC63遺伝子では、ORFのカバー率が40%と低かったものの複数の変異が認められた。特にエクソン18では15症例中13症例に変異が認められ、12症例は同じ部位の変異であった。PCLDを持たない患者の肝組織のシーケンシングを行ったところ、PCLD患者に認められたエクソン18の変異は認められず、野生型を示した。これより、この変異はPCLD患者に特異的に認められる変異である可能性が高い。しかし、PCLDの発症により生じる体細胞変異であるのか、家系的に引継がれている生殖細胞系列の変異であるのかは不明である。これまで文献的に報告されている変異は生殖細胞系列変異であるが、今回同定された変異はこれまでに報告がなく、同一患者の血液の入手ができないために体細胞変異であるか生殖細胞系列の変異であるか解析することが難しい。さらに遺伝子変異の認められた症例の中には免疫組織化学染色でSEC63タンパクの発現が認められなかった症例も含まれており、この変異がPCLDの原因となる何らかの異常を引き起こす可能性が示唆された。今回、新たに見つかった遺伝子変異について詳細に調べるためにも血液検体などを利用した多数の症例の解析が必要であると考えられた。

PCLDの治療において、肝移植が唯一の根治治療である。しかしPCLDでは病勢の進行した症例においても肝機能が保たれることが多いことや、良性疾患であること、移植後に免疫抑制剤を継続する必要があること、さらに臓器提供が限られていることなどから、肝移植はその適応を厳選する必要がある。その他の治療には嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓

術、肝切除、肝動脈塞栓療法などがあるが、いずれも治療の目的は嚢胞容積を減少させ、可能であれば症状の再発を抑えることである。肝移植以外の治療は PCLD の自然経過を抑止することはできないため、各症例の病勢によって適切な治療を選択することが肝要である。近年、PCLD に対する治療についての報告が散見されるが、治療選択のコンセンサスはいまだ得られていない。本研究では全国アンケート調査を行い、本邦における PCLD の治療実態を明らかにし、各病型における治療法別の治療効果、合併症を検証した。

本研究では I 型に対する治療効果は肝切除、嚢胞開窓術、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法の順に良好な傾向であった。嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法を薬剤別に検討したところ、オレイン酸モノエタノールアミンはその他の薬剤と比較し極めて良好な治療成績を示し、外科的治療と遜色のない結果であった、オレイン酸モノエタノールアミンは本邦で初めて PCLD の治療に用いられ、従来の硬化剤に比べ優れた治療効果が報告されている。治療侵襲と治療効果を考慮すると、I 型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを用いた嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法が第一選択として妥当と考えられる。II 型に対しては肝切除を推奨する報告が多い。本研究においては肝移植と肝切除が嚢胞開窓術や嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法に比べ、治療効果は良好であった。肝切除の合併症発生率は 31.8% であり、その内容は腹水、胆汁漏、腹腔内膿瘍などであった。III 型における治療効果は、肝移植、肝切除がその他の治療と比較し良好であった。肝切除は III 型への適応拡大を推奨する報告が見られるものの、切除ラインの決定が困難であることや、残存肝容積が少なくなることによる肝機能障害の危険性、さらに III 型では PS 不良例や多発嚢胞腎合併による腎機能障害例も多いため、適応には特に慎重を要する。一方、肝移植は PCLD に対する唯一の根治治療である。合併症発生率は高く、肝動脈血栓などに起因するグラフト不全や急性拒絶反応など、肝移植特有の重篤な早期合併症が存在するものの、それらを乗り越えれば極めて良好な治療効果を有する。本研究では、III 型に対する肝移植の合併症は 46.2% に見られ、うち 15.4% はグラフト不全で死亡した。III 型に対する肝切除は前述の通り適応が難しく、肝移植がより適切な治療法であると考えられる。しかし、ドナー不足は深刻な問題であり、さらに PCLD は家族にも同疾患をもつことが多いため、生体肝移植に頼る本邦においては選択することが難しい現状がある。

その他の治療として肝動脈塞栓療法がある。PCLD の肝嚢胞の血流支配が肝動脈優位であることを利用し、肝動脈を選択的に塞栓することで嚢胞容積の縮小を試みる方法であり、本邦の Ubara らが初めて報告している。肝容積を約 30%、嚢胞容積を約 20% 減少させるとされ、治療効果は限定的であるものの、全身状態不良例や肝切除への耐術困難例にも施行可能としている。本研究においては症例数が少なく、観察期間も短期間であったため、他治療との比較を行う事はできなかった。

## E. 結論

- 1) バンキングした試料において、PRKCSH 遺伝子の ORF のカバー率が 60% で遺伝子変異は認められなかった。
- 2) バンキングした試料において、SEC63 遺伝子の ORF のカバー率は 40% と低かったが複数の遺伝子変異が認められた。



- 3) SEC63 遺伝子のエクソン 18 で多くの症例で同一の変異が認められ、これらの症例の中には免疫組織化学染色で陰性のもも含まれており、PCLD の原因となる何らかの異常を引き起こす可能性が示唆された。
- 4) 本邦における PCLD の治療方針として、I 型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、II 型に対しては肝切除、III 型に対しては肝移植が第一選択として妥当と考えられる。但し実際の臨床では症例毎に検討が必要であり、特に、肝移植以外は根治的治療ではないことを十分にインフォームドコンセントする事が重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

小川光一，福永潔，竹内朋代，川岸直樹，工藤正俊，大河内信弘．本邦における多発肝のう胞症のアンケート調査．肝臓．52：709-715．2011

### 2. 学会発表

#### 1) 第 15 回日本肝臓学会大会

「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）」

#### 2) 第 24 回日本肝胆膵外科学会・学術集会

「本邦における多発肝嚢胞症に対する外科的治療の実態」

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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嚢胞症の実態調査（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

多発肝嚢胞症（PCLD）は多発する肝嚢胞を特徴とする遺伝性疾患である。希少疾患であるため、治療選択におけるコンセンサスが得られていない。本研究では治療ガイドラインの作成を目標とし、本邦におけるPCLDの治療実態の把握のため全国アンケート調査を行い、集計・解析を行った。86施設、202人のPCLD患者に対し、のべ281件の治療が行われていた。治療の内訳は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法152件（54.1%）、嚢胞開窓術53件（18.9%）、肝切除44件（15.7%）、肝移植13件（4.6%）、その他19件（6.8%）であった。合併症発生率は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除、肝移植の順に23%、28.3%、31.8%、61.5%、さらにClavien分類GradeIIIb以上の高度合併症発生率はそれぞれ1.3%、1.9%、9.1%、15.4%であり、治療侵襲が高度になるにつれ増加した。病型毎の治療効果継続率は、I型ではオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・効果療法、肝切除、嚢胞開窓術の順に、II型およびIII型では肝移植、肝切除、嚢胞開窓術、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法の順に成績良好な傾向であった。合併症および治療効果継続率を考慮すると、I型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、II型には肝切除、III型には肝移植が妥当と考えられた。

### A. 研究目的

多発肝嚢胞症（PCLD: polycystic liver disease）は多発する肝嚢胞を特徴とする遺伝性疾患であり、肝のみに嚢胞を呈する常染色体優性多嚢胞性肝疾患（autosomal dominant polycystic liver disease ; ADPLD）と、多発嚢胞腎を合併する常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease ; ADPKD）がある<sup>1</sup>。その違いにかかわらず、PCLDの臨床症状は似ている<sup>1</sup>。肝機能が保たれることが多く

患者のほとんどは治療を必要としないが、一部のPCLD患者は嚢胞数の増大および嚢胞の巨大化による肝腫大により、腹部膨満感や腹痛などの腹部症状や胸部圧迫症状を呈し、PSやQOLに悪影響を及ぼす<sup>2</sup>。また、閉塞性黄疸やBudd-Chiari症候群等の重篤な病態を呈することがある。PCLD治療の目的は肝容積を減少させ、肝腫大による腹部膨満や腹痛などの圧迫症状を軽減あるいは消失させることである。代表的な治療法には嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除、肝移植があげられるが、その選択についてのコンセンサスは得られていない。PCLDは希少疾患であり、大規模なコホート研究もなく、各症例に対する治療法選択は主治医の判断に委ねられているのが現状である<sup>3</sup>。本研究ではPCLD患者に対する治療経験を有する全国の医療機関に対しアンケート調査を行い、本邦におけるPCLD治療の実態を明らかにし、治療指針を提示することを目的とした。

## B. 研究方法

事前調査として、全国の肝臓疾患および難治性疾患を専門とする医療機関 490 施設を対象に、PCLD 患者の有無、患者数、治療の有無を把握するためアンケート調査を行った。その結果、167 施設で 500 名の PCLD 患者が診療を受けており（1 次アンケート調査）、そのうち治療を受けている患者は 102 施設、252 名であった（2 次アンケート調査）。今回、この 102 施設を対象に治療実態を詳細に把握することを目的に 3 次アンケート調査を行った。調査期間は平成 23 年 6 月 1 日～12 月 20 日とした。

アンケート項目には年齢、性別、多発性嚢胞腎の有無、病型、治療適応となった症状、治療前 PS、治療前腎機能、治療方法、嚢胞内容穿刺吸引で併用された硬化剤、合併症、治療効果の継続期間が含まれた。病型は Gigot 分類に基づいて以下の 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<sup>4</sup>。症状は自覚症状（腹部膨満、腹痛、食欲不振、呼吸困難、運動制限、発熱、下腿浮腫、腹部不快感など）と他覚症状（嚢胞内感染、肝障害・肝不全、下大静脈圧排、嚢胞内出血、栄養障害、腹水など）に分けて集計した。治療効果については、PCLD は良性疾患であり死亡例が少なく、治療法毎の効果判定として生存期間を用いることは適切でないと考えられるため、治療効果継続期間という独自の項目で評価した。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嚢胞症の病型  
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

## ▶多発性肝嚢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
  - 多発性肝嚢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\*<sup>1</sup> 肝障害 肝不全\*<sup>2</sup>

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日目を以降に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日目を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、自由記載欄をお願いします。

## 2回目の治療・3回目の治療

1回目の治療と同様の設問



### C. 研究結果

86 施設から回答があり（回収率 84.3%）、202 人の PCLD 患者の治療について解析を行った。年齢の中央値は 63 歳（範囲 39～91 歳）、性別は男性 45 人（22.2%）、女性 155 人（76.7%）であった。92 例、45.5%に多発性嚢胞腎の合併が見られた。Gigot 分類による病型の内訳は I 型 102 人（50.5%）、II 型 67 人（33.2%）、III 型 27 人（13.4%）、不明 6 人（3.0%）であった。202 人の PCLD 患者に対し、複数回治療を含めれば 281 件の治療が行われた。以下の項目は各治療法別に解析を行った（Table 1）。

治療の内訳は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法 152 件（54.1%）、嚢胞開窓術 53 件（18.9%）、肝切除 44 件（15.7%）、肝移植 13 件（4.6%）、その他 19 件（6.8%）であった。各治療における最多の病型は、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法および嚢胞開窓術では I 型（それぞれ 57.9%、45.3%）、肝切除術では II 型（52.3%）、肝移植では III 型（61.5%）であった。

治療前の PS は嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除を受けた患者の多くが 2 以下と良好であるのに対し、肝移植では 3 以上の PS 不良が 53.8%と多かった。また肝移植では他治療に比べ治療前の腎機能障害を伴う割合が 53.9%と高かった。

治療適応となった症状は、他覚症状を伴う頻度が肝移植（76.9%）、肝切除（45.5%）、嚢胞開窓術（28.3%）、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法（25.7%）の順に高く、治療の侵襲度が高度になるにつれ増加していた。

治療合併症の発生頻度は、肝移植（61.5%）、肝切除（31.8%）、嚢胞開窓術（28.3%）、嚢胞穿刺吸引・硬化療法（23.0%）の順に高かった。Clavien 分類 IIIb 以上の重症合併症も同様に肝移植（15.4%）で多かった。合併症の内容は、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法では発熱や腹痛、嚢胞開窓術では大量腹水、肝切除では大量腹水や胆汁漏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）など移植固有の早期合併症による死亡例のほか、胆汁漏、大量腹水、腎障害など多彩な合併症が見られた。治療関連死は肝移植での早期合併症による 2 例と、嚢胞穿刺吸引後の敗血症による 1 例であった。

嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法に併用された薬剤はエタノールが最も多く 48 例（31.6%）、以下オレイン酸モノエタノールアミン 38 例（25.0%）、ミノマイシン 34 例（22.4%）、薬剤なし 22 例（14.5%）の順であった。

病型別に治療効果継続期間を解析した。平均観察期間は 16 ヶ月であった。I 型では治療法間に有意差はなかったが肝切除、嚢胞開窓術、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法の順に成績良好な傾向であった（Fig. 1A）。嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法を薬剤別に解析すると、オレイン酸モノエタノールアミンを用いた方法の成績が良好であり（Fig. 1B）、

外科的治療に匹敵する成績を示した (Fig. 1C). II型では嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法と比較し、外科的治療が有意に成績良好であった (Fig. 2). 外科的治療では有意差はないものの、肝移植、肝切除、嚢胞開窓術の順に成績良好の傾向であった (Fig. 2). III型においても嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法と比較し、外科的治療の成績が有意に良好であった (Fig. 3). また嚢胞開窓術と比較し、肝移植が有意に成績良好であったが、嚢胞開窓術と肝切除との間、肝切除と肝移植との間に有意差はみられなかった (Fig. 3).

#### D. 考察

PCLDの治療において、肝移植が唯一の根治治療である<sup>5,6</sup>. しかしPCLDでは病勢の進行した症例においても肝機能が保たれることが多いことや、良性疾患であること、移植後に免疫抑制剤を継続する必要があること、さらに臓器提供が限られていることなどから、肝移植はその適応を厳選する必要がある<sup>2,7</sup>. その他の治療には嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除、肝動脈塞栓療法、さらに近年注目されているソマトスタチンアナログなどがあるが、いずれも治療の目的は嚢胞容積を減少させ、可能であれば症状の再発を抑えることである<sup>3</sup>. 肝移植以外の治療はPCLDの自然経過を抑止することはできないため、各症例の病勢によって適切な治療を選択することが肝要である. 近年、PCLDに対する治療についての報告が散見されるが、治療選択のコンセンサスはいまだ得られていない<sup>2,8-10</sup>. PCLDに対する治療選択においては、Gigotらの提唱した病型分類を基準にすることが多い<sup>4</sup>. 病型は嚢胞の大きさや数、残存する肝実質の割合などによりI型～III型に分類されるが、これらの病型は病勢を反映しており、治療も病型が進むにつれに侵襲が大きくなる傾向にある. I・II型には嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、嚢胞開窓術、肝切除、III型には肝移植を推奨する報告がみられるが、厳密な適応基準は定まっていない<sup>2,11,12</sup>. 本研究では全国アンケート調査を行い、本邦におけるPCLDの治療実態を明らかにし、各病型における治療法別の治療効果、合併症を検証した.

I型に対しては、これまで嚢胞開窓術が良い適応であるとする報告が多かった<sup>4,13</sup>. 嚢胞開窓術は外科的治療の中では最も低侵襲である. 再発率は20～72%と報告により差がある<sup>14-17</sup>. 合併症は腹水が主で発生率33～69%と低くはない. 一方、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法もI型を中心に行われてきたが、合併症は腹痛など軽度であるものの75%を超える高い再発率のため、海外では効果が低いと認識されてきた<sup>18</sup>. 本研究ではI型に対する治療効果継続率は肝切除、嚢胞開窓術、嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法の順に良好な傾向であった. 嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法を薬剤別に検討したところ、オレイン酸モノエタノールアミンはその他の薬剤と比較し極めて良好な治療成績を示し、外

科的治療と遜色のない結果であった、オレイン酸モノエタノールアミンは本邦で初めて PCLD の治療に用いられ、成功率 93.3%、再発率 0%と従来の硬化剤に比べ優れた治療効果が報告されている<sup>19</sup>。治療侵襲と治療効果を考慮すると、I型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを用いた嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法が第一選択として妥当と考えられる。

II型に対しては肝切除を推奨する報告が多い。肝切除に関しての報告は多く、III型にも積極的に施行すべきとの報告もある<sup>11</sup>。再発率は3~33%と報告されている<sup>8, 20, 21</sup>。既報での合併症発生率は20~83%と高く、合併症は腹水、胸水、胆汁漏、出血、創感染などである<sup>8, 11, 13, 20, 21</sup>。本研究における肝切除の合併症発生率は31.8%であり、その内容は腹水、胆汁漏、腹腔内膿瘍などであった。本研究ではII型に対する治療効果継続期間は肝移植、肝切除が嚢胞開窓術や嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法に比べ良好であった。肝移植は根治的治療であり治療効果が永続的である点においては望ましい治療法であるが、高い侵襲や合併症発生率、加えて本邦における脳死下臓器提供数が少ないことを考慮すると、肝切除が第一選択として挙げられる。

III型における治療効果継続率は、肝移植、肝切除がその他の治療と比較し良好であった。既報ではIII型に対しては肝移植が推奨されている<sup>4</sup>。肝切除はIII型への適応拡大を推奨する報告が見られるものの<sup>11</sup>、切除ラインの決定が困難であることや、残存肝容積が少なくなることによる肝機能障害の危険性、さらにIII型ではPS不良例や多発嚢胞腎合併による腎機能障害例も多いため、適応には特に慎重を要する<sup>3</sup>。一方、肝移植はPCLDに対する唯一の根治治療である<sup>6</sup>。合併症発生率57~85%と治療侵襲は大きく<sup>8, 10, 11, 13</sup>、肝動脈血栓などに起因するグラフト不全や急性拒絶反応など、肝移植特有の重篤な早期合併症が存在するものの<sup>22-24</sup>、それらを乗り越えれば極めて良好な治療効果を有する。また術後の5年生存率は86~92.3%<sup>10, 25</sup>と、他疾患に対する肝移植の治療成績と遜色ない。さらに多発嚢胞腎合併例では同時に腎移植を行うことも可能である。Drenthらのメタアナリシスでは、PCLDに対する肝移植のうち42%の患者に腎移植が同時に行われたと報告されている<sup>10</sup>。本研究では、III型に対する肝移植の合併症は8例(46.2%)に見られ、うち2例(15.4%)は早期合併症(グラフト不全)で死亡した。III型における治療効果継続率において、肝移植と肝切除はその他の治療と比較し有意に良好であった。III型に対する肝切除は前述の通り適応が難しく、肝移植がより適切な治療法であると考えられる。しかし、ドナー不足は深刻な問題であり、さらにPCLDは家族にも同疾患をもつことが多いため、生体肝移植に頼る本邦においては選択することが難しい現状がある。

その他の治療として肝動脈塞栓療法がある。PCLDの肝嚢胞の血流支配が肝動脈優位

であることを利用し、肝動脈を選択的に塞栓することで嚢胞容積の縮小を試みる方法であり、本邦の Ubara らが初めて報告している<sup>26</sup>。肝容積を約 30%、嚢胞容積を約 20% 減少させるとされ<sup>27</sup>、治療効果は限定的であるものの、全身状態不良例や肝切除への耐術困難例にも施行可能としている。本研究においては症例数が少なく、観察期間も短期間であったため、他治療との比較を行う事はできなかった。

また PCLD に対する新たな治療法として、近年ソマトスタチンアナログを用いた方法が注目されている。ソマトスタチンは嚢胞の胆管上皮内の cAMP を抑制することにより、嚢胞内溶液の分泌や嚢胞の増殖を阻害すると報告されている<sup>28,29</sup>。肝容積が 3~5%減少し、6~12 ヶ月効果が持続する<sup>30-32</sup>。他治療に比べ低侵襲であり、病型を選ばない。使用経験の蓄積が必要であるが、今後の治療選択肢の一つとして期待される。

## E. 結論

本邦における PCLD の治療方針として、I 型に対してはオレイン酸モノエタノールアミンを併用した嚢胞内容穿刺吸引・硬化療法、II 型に対しては肝切除、III 型に対しては肝移植が第一選択として妥当と考えられる。但し実際の臨床では症例毎に検討が必要であり、特に、肝移植以外は根治的治療ではないことを十分にインフォームドコンセントする事が重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

第 24 回日本肝胆膵外科学会・学術集会

「本邦における多発肝嚢胞症に対する外科的治療の実態」

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし