

研究事業 4. 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発

研究分担者 西尾 妙織 北海道大学病院 内科 助教

研究要旨

多発性肝嚢胞は、嚢胞が肝に多数生じる病気で、嚢胞そのものは良性病変だが、特に常染色体優性多発嚢胞腎（ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease）に併発した場合には、時間が経つにつれ嚢胞は徐々に大きくなり、腹部膨満を生じる。進行すると腫大した肝により消化管（胃、腸）が圧迫され、食物の通過障害を生じ、さらに進行すると体動制限による ADL 低下、肺や心臓の圧迫による呼吸障害を生じる。現在金属コイルを用いた肝動脈の塞栓術の報告があるが、再発も多く、長期的な治療効果の持続を得るため球状塞栓物質（Trisacryl gelatin microspheres (Embosphere™)）を用いた試験を行った。

A. 研究目的

本試験は、巨大肝嚢胞を有する常染色体優性多発性嚢胞腎患者あるいは多発性肝嚢胞患者に対しての球状塞栓物質を用いた TAE 治療の有用性と安全性の検討を行うことを目的としている。

B. 研究方法

以下の適格基準を満たす巨大肝嚢胞を有する患者 5 例に対して肝動脈にカテーテルを挿入し、Embosphere® Microspheres で塞栓を行い、安全性と治療効果を検討する。

<適格基準>

- 1) 20 歳以上である。
- 2) Computed Tomography (CT)、Magnetic resonance imaging (MRI)あるいは超音波検査で多嚢胞肝と診断され、これに起因する腹部膨満・圧迫症状、行動障害、摂食障害、呼吸障害、腹痛、背部痛などのいずれかの自覚症状がある。
- 3) Child-Pugh score が 6 点以下である。
- 4) 主要臓器（骨髄、心など）機能が保持されている。
- 5) 一般状態（Performance Status (ECOG)）が 0、1、2 の症例。

（倫理面への配慮）

本試験に関与するすべての者は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示 415 号）」に従って本試験を実

施する。

C. 研究結果

本年度は予定の 5 例すべての症例で塞栓治療を終了し、4 名に関しては 1 年間の観察期間も終了した。現在解析できている 6 ヶ月までの結果について報告する。

<主要評価項目>

安全性の評価を行った結果、すべての症例において TAE 施行直後から次の日に疼痛、発熱、CRP 上昇などの有害事象が起こったが、いずれも通常の塞栓治療の後に発生する塞栓後症候群の範囲内であり、それ以外の重篤な有害事象は発生しなかった。すべての症例が TAE 後 2 週間前後で退院しており、それ以降の有害事象はなかった。

<副次評価項目の評価>

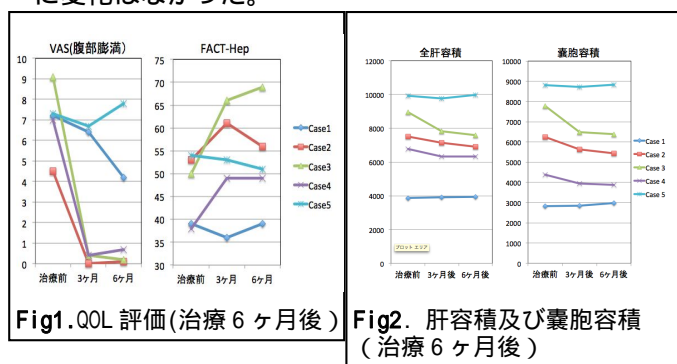
QOL の改善に関しては VAS (Visual Analog Scale) を用い、腹部膨満、疼痛、摂食障害について評価を行った。腹部膨満の治療前中央値は 7.2cm(4.5-9.1cm)であり、治療後 6 ヶ月後には 0.7 cm (0.1-7.8 cm) に改善した (Fig.1 左)。同様に摂食障害は治療前中央値 3.6cm(0.2-6.8cm)から 0.8cm(0-7.8cm)に、疼痛は治療前中央値 3cm(0.6-7.8cm)から 0.8cm(0-7.6cm)に改善した。更に今回身体的・社会的・感情的・機能的満足度を評

価する FANLTC と肝臓特異的 QOL を評価する FACT-Hep を用いて評価したところ FANLTC は治療前中央値 58(50-82)から治療 6 ヶ月後に 69(50-81)、FACT-Hep 治療前中央値 50(38-54)から 51(39-69) (Fig.1 右) に改善している。

肝容積に関しては治療前の肝容積中央値は 7518cm<sup>3</sup>(3874-9915cm<sup>3</sup>)、嚢胞容積中央値は 6250cm<sup>3</sup>(2817-8801cm<sup>3</sup>)であったものが治療 6 ヶ月後には肝容積が 6908cm<sup>3</sup>(3940-9982cm<sup>3</sup>)、嚢胞容積が 5438cm<sup>3</sup>(2985-8826cm<sup>3</sup>)と縮小していた (Fig.2)。

技術的成功度は 100%であった。

肝機能、血小板数は治療前と治療 6 ヶ月後では特に変化はなかった。



#### D. 考察

今回の自主臨床試験にて Embosphere® Microspheres の多発性肝嚢胞の治療における安全性は示された。5 例中 3 例については著明に効果を認めたと、2 例について有効性が乏しかった事に関しては、今回の試験では安全性が確認できていなかったために右肝動脈、あるいは左肝動脈のみを塞栓するというように治療方法を限定したために、反対側の肝嚢胞が大きい症例に関しては効果が薄かった可能性が示唆される。また、5 例目に関しては過去に金属コイルにて塞栓治療を受けた既往があり、肝動脈以外の副側血行路が嚢胞を栄養しているために効果がでなかった可能性も考えられる。今回効果があまり認められなかった 2 例に関しては、今後追加治療を行い、最初の塞栓後の血行がどうなっているかを確認するとともに反対側の肝動脈の塞栓も行い、安全性と有効性を確認する予定である。

#### E. 結論

多発性肝嚢胞患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療は安全でかつ有効である

可能性が示唆される。今後他施設共同の医師主導治療を計画しており、今後 Embosphere® の適応追加を目指す予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Successful delivery in a patient with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. Oshima M, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Kitagawa K, Iwata Y, Shimizu M, Nishio S, Imura J, Yokoyama H, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. *Intern Med.* 2013;52(14): 1605-9.

##### 2. 学会発表

- Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Satoshi Jodo, Saori Nishio, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu: Abundant neutrophil extracellular traps (NETs) in thrombus of patient with MPO-ANCA associated vasculitis (MPO-AAV). The Sixteenth International Vasculitis & ANCA Workshop. 2013 年 4 月 14-17 日 Paris, France
- Daigo Nakazawa, Utano Tomaru, Masaharu Yoshida, Saori Nishio, Haruki Shida, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu. Enhanced formation and disordered regulation of neutrophils extracellular traps in patients with MPO-AAV. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013 年 11 月 8 日 Atlanta, USA
- Tasuku Nakagaki, Saori Nishio, Yasunobu Ishikawa, Sekiya Shibasaki, Akira Nishiyama, Stefan Somlo, Hiroyuki Kobori, Tatsuya Atsumi. Aliskiren Ameliorates Cyst Progression by Suppressing the Intrarenal Renin-Angiotensin System Activity in Autosomal Dominant Polycystic Kidney. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013 年 11 月 8 日 Atlanta, USA
- Yasunobu Ishikawa, Saori Nishio, Tomotsune

- Miyamoto, Sekiya Shibasaki, Hisashi  
Hashimoto, Yuko Wakamatsu, Tatsuya Atsumi. Deletion mutant of *Pkd1* and *Pkd2* gene cause cyst formation in transgenic Medaka. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013年11月8日 Atlanta, USA
5. Naoko Matsuoka, Yasunobu Ishikawa, Sekiya Shibasaki, Osamu Manabe, Keiichiro Yoshinaga, Saori Nishio, Tatsuya Atsumi. Analysis of coronary endothelial and smooth muscle function using <sup>15</sup>O-labeled water PET in early stage autosomal dominant polycystic kidney disease. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013年11月9日 Atlanta, USA
  6. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki, Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya Shibasaki, Tatsuya Atsumi. Transcatheter Arterial Embolization with Embosphere: valuation of technical safety and Outcome. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013. 2013年11月9日 Atlanta, USA
  7. Yusuke Sakuhara, Saori Nishio, Takeshi Soyama, Bunya Takahashi, Daisuke Abo, Hidefumi Mimura, Kohsuke Kudo. Initial Experience with Use of Tris-acryl Gelatin Microspheres for Transcatheter Arterial Embolization for Enlarged Polycystic Liver, European Congress of Radiology 2014 (ECR 2014), 2014年3月6-11日, Vienna, Austria
- <国内学会・研究会>
1. 中沢大悟、山本準也、松岡奈央子、豊山貴之、佐藤亜樹子、中垣祐、石川康暢、柴崎跡也、森田研、塚口裕康、西尾妙織、渥美達也：INF2変異を認めた腎移植希望の家族性巣状系球体硬化症の1例 第46回日本臨床腎移植学会 2013年1月31日 浦安市
  2. 中沢大悟、外丸詩野、石川康暢、柴崎跡也、西尾妙織、渥美達也、吉田雅治、石津明洋：MPO-ANCAのaffinityとNETs誘導率はMPO-ANCA関連血管炎の疾患活動性を反映する 第39回北海道リウマチ研究会 2013年3月2日 札幌市
  3. 中沢大悟、外丸詩野、浄土 智、西尾妙織、渥美達也、石津明洋：顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者に合併した深部静脈血栓における過剰なNETs形成 第58回日本リウマチ学会総会・学術総会 2013年4月20日 京都市
  4. 中垣祐、西尾妙織、山本準也、石川康暢、柴崎跡也、小堀浩幸、西山成、渥美達也 Aliskiren inhibits renal cystic disease progression by suppression of the intrarenal renin-angiotensin system in ADPKD 第56回日本腎臓学会学術総会, 2013年5月10日 東京都
  5. 山本準也、石川康暢、中垣祐、柴崎跡也、西尾妙織、佐田通夫、渥美達也：分岐鎖アミノ酸はADPKDモデルマウスにおいて嚢胞形成を促進する。第56回日本腎臓学会学術総会, 2013年5月10日 東京都
  6. 松岡 奈央子, 中沢 大悟, 山本 準也, 豊山 貴之, 佐藤 亜樹子, 中垣 祐, 石川 康暢, 柴崎 跡也, 西尾 妙織, 渥美 達也 本邦でのHIV感染患者におけるCKDの予後とリスクファクターの解析 第56回日本腎臓学会学術総会, 2013年5月12日 東京都
  7. 中垣祐、西尾妙織、山本準也、石川康暢、柴崎跡也、小堀浩幸、西山成、渥美達也 ADPKDモデルマウスにおける、アリスキレン投与による腎嚢胞形成抑制及び腎内 RAS 関与の解析 第2回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム, 2013年5月25日 東京都
  8. 西尾妙織、作原祐介、阿保大介、曾山武士、山本準也、松岡奈央子、柴崎跡也、渥美達也：多発性肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療の安全性および有効性の検討 第268回日本内科学会北海道地方会 2013年9月7日 旭川市

9. 作原祐介，西尾妙織，曾山武士，高橋文也，阿保大介，三村秀文，工藤與亮：多発性肝嚢胞に対する Embosphere を用いた肝動脈塞栓術の初期経験 第 26 回日本インターベンショナルラジオリジロジー学会 北日本地方会 2013 年 9 月 7 日 札幌市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし