

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性嚢胞腎（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。さらにこの治療が有効である結果をふまえて多発性嚢胞腎に対する Embosphere™ の適応拡大を目標に【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有効性および安全性を検討する多施設共同臨床試験】を開始し、腎嚢胞に対する Embosphere™ を用いた腎動脈塞栓術の自主臨床試験も開始した。

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後 1 年間の観察期間を終了した。2 名に関しては、効果不十分と判断し、追加治療を行った。PMDA と相談し、これまでの結果をふまえて医師主導治験の相談を行い、自主臨床試験の登録症例を 10 例（過去に金属コイルにて TAE を施行したことのある症例を中心に）を増やすこととなり、追加の 3 例の治療が終了し経過観察を行っている。また、北海道大学病院では医師主導治験の倫理審査を終え、1 例目の治療が終了した。現在、東京女子医科大学、帝京大学、新潟大学、大阪大学にて倫理審査の準備をすすめており、これらの大学でも開始される予定である。さらに、腎嚢胞に対しての Embosphere™ を用いた腎動脈塞栓術の自主臨床試験も開始し、1 例目の治療が終了した。今回は肝嚢胞に対する自主臨床試験の 5 例の 1 年間の治療効果を主に報告する。

<主要評価項目>

安全性の評価を行った結果、8例（TAE数10回）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 >

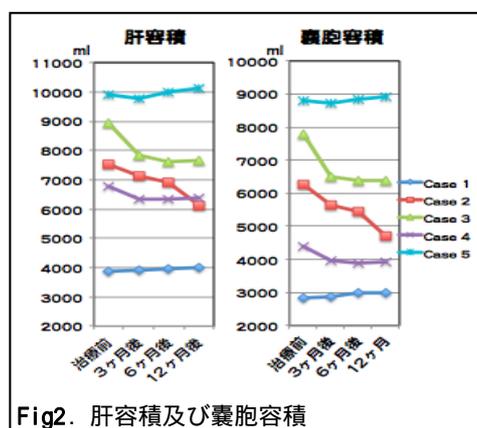
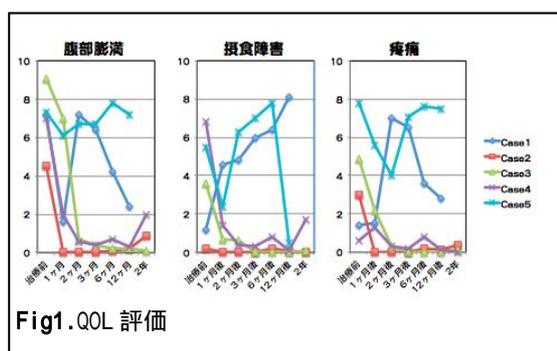
QOLの改善に関してはVAS（Visual Analog Scale）を用い、腹部膨満、疼痛、摂食障害について評価を行った。腹部膨満の治療前中央値は7.2cm（4.5-9.1cm）であり、治療後6ヶ月後には0.7cm（0.1-7.8cm）に改善し、1年後も0.3（0.2-7.2）と効果が持続している（Fig.1）。同様に摂食障害は治療前中央値3.6cm（0.2-6.8cm）から0.8cm（0-7.8cm）、0.1cm（0-7.8.1cm）疼痛は治療前中央値3cm（0.6-7.8cm）から0.8cm（0-7.6cm）、0.1cm（0-7.5cm）と良好な経過をとっている。初回治療で効果を認めた3例に関しては2年後まで経過を追っており、効果は持続している（Fig.1）。

肝容積に関しては治療前の肝容積中央値は7518cm³（3874-9915cm³）、嚢胞容積中央値は6250cm³（2817-8801cm³）であったものが治療6ヶ月後には肝容積が6908cm³（3940-9982cm³）、嚢胞容積が5438cm³（2985-8826cm³）、治療12ヶ月後には肝容積が6372cm³（4004-10123cm³）、嚢胞容積が4692cm³（2990-8905cm³）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12ヶ月後で特に変化はなかった。

効果不十分であった2例に対して追加治療を行ったが、追加治療後においても自覚症状改善、肝容積縮小効果は認めなかった。



医師主導治験に登録された1例に関しては特に大きな有害事象なく経過し、良好な経過である。

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が、2例について有効性が乏しかったため、2例に関して追加治療を行ったが、追加治療後も有効な効果を得られなかった。この原因については、明らかではないが、今後症例を重ねて検討したいと考えている。3例の追加症例に関してはまだ経過観察期間が短いため、今回の報告では詳細を述べていないが、2例が過去に金属コイルにて肝動脈塞栓治療の既往があり、1例が初回治療であった。肝動脈塞栓治療の既往のある1例と初回治療例では効果を得られており、来年度には報告したい。

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。今後、他施設共同の医師主導治験をすすめ、肝動脈塞栓の自主臨床試験、腎動脈塞栓術の自主臨床試験の結果とともに報告し、Embosphere®の適応拡大を目指す予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys. Radiology. 2015. Sakuhara Y, Nishio S, Morita K, Abo D, Nasegawa Y, Yuasa N, Mochizuki T, Soyama T, Shirato H, Kudo K.
2. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the

Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S. Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18

2. 学会発表

< 国内学会・研究会 >

1. 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: 多発肝嚢胞に対するTris-acryl gelatin microspheres を用いた動脈塞栓術の初期経験, 第73回日本医学放射線学会学術集会, 横浜, 2014 (4月12日)
2. 作原祐介, 吉野裕紀, 阿保大介, 曾山武士, 菊地穂香, 工藤與亮: 胃GIST肝転移に対してbland TAEを行った一例, 第62回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会, 札幌, 2014 (8月30日) 5 5 6 .
3. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田研, 長谷川悠, 湯浅憲章: 多発性嚢胞腎に対するエタノールを用いた腎動脈塞栓術, 第62回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会, 札幌, 2014 (8月30日)
4. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田研, 長谷川悠, 湯浅憲章: 多発性嚢胞腎に対するエタノールを用いた腎動脈塞栓術, 第27回北日本Interventional Radiology研究会, 仙台, 2014 (9月6日)
5. 作原祐介, 西尾妙織, 阿保大介, 曾山武士, 高橋文也, 木村 輔, 工藤與亮: 多発性肝嚢胞に対するエンボスフィアを用いたTAE~1年間の経過観察, 第62回北海道血管造影・Interventional Radiology研究会, 札幌, 2015 (2月14日)
6. 西尾妙織, 作原祐介, 曾山武士, 阿保大介, 松岡奈央子, 山本準也, 柴崎跡也, 渥美達也: 巨大多発性肝嚢胞患者に対するEmbosphereを用いた肝動脈塞栓術治療の有用性と塞栓術治療の今後の展望 第85回北海道透析療法学会, 2014年5月9日 札幌市

7. 作原祐介, 阿保大介, 曾山武士, 高橋文也, 工藤與亮, 西尾妙織, 森田研: 多発性嚢胞腎患者に対するIntervention治療, 第4回緩和IVR研究会, 札幌, 2014 (10月25日); シンポジウム

< 国際学会 >

1. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki, Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya Shibasaki and Tatsuya Atsumi: Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014. 2014年5月16日Tokyo, Japan
2. Saori Nishio, Yusuke Sakuhara, Naoko Matsuoka, Junya Yamamoto, Tasuku Nakagaki, Daigo Nakazawa, Daisuke Abo, Sekiya Shibasaki and Tatsuya Atsumi: Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. 51st ERA-EDTA CONGRESS, AMSTERDAM, Netherlands

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

