

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疾患登録・調査研究分科会：多発性嚢胞腎ワーキンググループ

責任研究分担者

武藤 智 帝京大学・泌尿器科・准教授

研究分担者

堀江 重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究協力者

土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授

望月 俊雄 東京女子医科大学・腎臓内科・講師

花岡 一成 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・講師

西尾 妙織 北海道大学・第2内科・助教

河野 春奈 順天堂大学・泌尿器科・助手

研究要旨

【背景・目的・方法】

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): 前向きコホート研究
2. 常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 多施設共同前向き観察研究

【結果及び考察】

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。
中間集計では、1 年目 209 例 (77.1%)、2 年目 165 例 (60.9%)、3 年目 70 例 (25.8%)、4 年目 39 例 (14.4%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。
2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点)、FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p = 0.0499$)、FACT-Hep ($p < 0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。経年変化を 1 年後 ($n = 101$)、2 年後 ($n = 53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0191$ と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p < 0.001$) に不良であった。

A. 研究目的

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
2. 常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり 2.5 年の登録期間が 2012 年 6 月に終了した。追跡期間は最終登録後 5 年、2017/6/30 までである。
2. 適格基準: CT もしくは MRI で、肝嚢胞が肝実質の 25%以上であると主治医が判断した ADPKD 症例。
除外基準: 肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満。
多施設共同前向き観察研究 (現在 6 施設、登録数 64 例) (疫学分科会との共同研究)
マッチング方法 (frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮)
QOL 調査内容 (調査票、調査時期、郵送方式の採用)
エンドポイントの定義 (総合点数、各下位尺度点数)
サンプルサイズ計算 (肝嚢胞占拠割合による QOL スコア差の効果量を仮定)
共変量の選定 (QOL 評価時点、評価時点と直近の肝嚢胞占拠割合の交互作用、性別、年齢、CKD ステージ)
統計解析計画作成 (線形混合モデル)
UMIN 臨床試験登録 (受付番号 R000009467、試験 IDUMIN000008039)
FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25%以上の群の QOL 低下を 25%以下の群と 3 年間比較する。
2013 年 6 月 30 日: 登録期間終了
2016 年 6 月 30 日: 追跡期間終了
目標症例数
対象群 (肝嚢胞占拠割合 25%以上) 40 例
コントロール群 (肝嚢胞占拠割合 <25%) 40 例

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を順守して行った。「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を

対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による。登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理した。

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、各施設倫理委員会の承認を得ている。特に「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究) に関しては日本腎臓学会倫理委員会でも承認されている (申請番号 6 番)。

C. 研究結果

1. 271 例が登録された。男性 95 例 (35%)、女性 176 例 (65%)。平均年齢 52.4 歳。家族歴あり 191 例 (70%)、なし 21 例 (8%)、不明 59 例 (22%)。腹囲は平均 81.3cm。合併症では肝嚢胞は 230 例 (85%)、脳動脈瘤 47 例 (17%)、心臓弁膜症 63 例 (23%) を認めた。降圧療法は 216 例 (80%) に対して行われ、RAA 系阻害薬は 205 例 (76%) に投与されていた。収縮期血圧 126.1 ± 14.1 mmHg、拡張期血圧、 77.4 ± 10.9 mmHg であった。検査所見では、クレアチニン値 1.7 ± 1.6 mg/dl、eGFR 値 49.3 ± 27.4 ml/min/1.73 m²、両腎容積 1503.6 ± 1025.1 ml であった。登録時 eGFR は腹囲 ($R^2=0.059082$ 、 $p=0.0014$)、両腎容積 ($R^2=0.255351$ 、 $p<0.0001$)、収縮期血圧 ($R^2=0.048493$ 、 $p=0.0003$)、血清尿酸値 ($R^2=0.369167$ 、 $p<0.0001$) と有意に逆相関し、血清 Hb 値 ($R^2=0.261425$ 、 $p<0.0001$)、血清 Hct 値 ($R^2=0.253074$ 、 $p<0.0001$)、血清 alb 値 ($R^2=0.080838$ 、 $p<0.0001$) と有意に相関した。
中間集計では、1 年目 209 例 (77.1%)、2 年目 165 例 (60.9%)、3 年目 70 例 (25.8%)、4 年目 39 例 (14.4%) が登録終了している。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、腹囲 ($p = 0.0184$)、腎容積 ($p = 0.0324$)、s-Cr ($p = 0.0411$) は有意に増大し、eGFR ($p = 0.0265$) は有意に低下したが、収縮期血圧 ($p = 0.3823$)、拡張期血圧 ($p = 0.5982$) に差を認めなかった。今回の中間集計では虚血性腸炎による死亡 1 例、嚢胞感染 2 例、嚢胞出血 1 例を認めた。また、脳動脈瘤クリッピングは 1 例に対して施行され、腎代替療法は血液透析 2 例、腎移植 1 例が行われた。

- 対象群 54 例、コントロール群 57 例の登録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8 ± 11.1 点 (0-72 点) FANLTC 72.6 ± 13.9 点 (0-104 点) であった。FANLTC ($p=0.0499$)、FACT-Hep ($p<0.0001$) いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

経年変化を 1 年後 ($n = 101$)、2 年後 ($n = 53$) まで確認した。性別、年齢、CKD、ステージで調節した包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0191$ と肝嚢胞が大きいほど有意に不良であった。肝特異的 QOL も同様に肝嚢胞が大きいほど有意 ($p < 0.001$) に不良であった。

D . 考察

- 今回のコホート研究では、CKD stage III の症例が最も多かった。また、登録時 eGFR は腹囲、両腎容積、収縮期血圧、血清尿酸値と有意に逆相関し、血清 Hb 値、血清 Hct 値、血清 alb 値と有意に相関した。経年変化では腎機能、腎容積が有意な低下を認めた。今後、最終解析にむけて登録を継続する。
- FANLTC、FACT-Hep の 2 つの QOL 指標において年齢および CKD ステージ間で包括的および肝特異的 QOL に差を認めない
肝嚢胞の占拠率が高いと QOL が低い
包括的および肝特異的 QOL は経年変化でも、肝嚢胞が大きいほど有意に悪いことがしめされた。

E . 結論

- J-PKD コホート研究によって PKD の自然史を解明していくことが期待された。
- ADPKD における包括的および肝特異的 QOL は肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。今後、縦断的研究により肝嚢胞と QOL の変化を明らかにし、肝嚢胞も ADPKD の重症度分類の基準として検討していく。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Clin Exp Nephrol 2015 Feb 27 [Epub ahead of print].
- Muto S, Kawano H, Higashihara E, Narita I, Ubara Y, Matsuzaki T, Ouyang J, Torres VE, Horie S. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial.

Clin Exp Nephrol. 2015 Feb 7. [Epub ahead of print]

- Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, Saito K, Hisasue S, Ide H, Muto S, Yamaguchi R, Ukimura O, Gill IS, Horie S. Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT). Clin Exp Nephrol. 2015 Jan 25. [Epub ahead of print]
- Kawano H, Muto S, Ohmoto Y, Iwata F, Fujiki H, Mori T, Yan L, Horie S. Exploring urinary biomarkers in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec 28. [Epub ahead of print]
- Horie S, Ito S, Okada H, Kikuchi H, Narita I, Nishiyama T, Hasegawa T, Mikami H, Yamagata K, Yuno T, Muto S. Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. Clin Exp Nephrol. 2014 Oct;18(5):679-89.
- Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Genet. 2015 Mar;87(3):266-72.
- Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase - ANCA - associated microscopic polyangiitis. J Am Soc Nephrol. 2014 May;25(5):990-7.
- 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. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]
- Muto S, Horie S. [The cutting-edge of medicine; the pathology and new treatment of ADPKD]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2014 Apr 10;103(4):978-82

2 . 学会発表

- Muto S, Isotani S, Shimoyama H, Kawano H, Masumoto J, Kotera K, Kitamura K, Kimura M, Saito K, Ide H, Yamaguchi R, Horie S. Novel approach to estimate kidney volumes using

- computer-assisted segmentation tools in ADPKD. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12-Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
2. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S, Yokoo T. Decreased Urine Concentration Ability precede renal function decline in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with *PKD1* mutation. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.12-Nov.16, 2014 in Philadelphia, USA.
 3. Muto S, Ando M, Nishio S, Narita I, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Tsuruya K, Ubara Y, Nutahara K, Horie S. The relationship between liver cyst volume and QOL in ADPKD. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 4. Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Tsuruya K, Ishimura E, Kamura K, Narita I, Nutahara K, Horie S. The compiling data at the time of enrollment in J-PKD registry. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 5. Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Yokoo T, Maeda S. A comprehensive search for mutations in the PKD1 and PKD2 in Japanese subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 6. Nishio S, Sakuhara Y, Matsuoka N, Yamamoto J, Nakagaki T, Nakazawa D, Abo D, Shibazaki S, Atsumi T. Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology. May 14-17, 2014, Tokyo, Japan.
 7. Nishio S, Sakuhara Y, Matsuoka N, Yamamoto J, Nakagaki T, Nakazawa D, Abo D, Shibazaki S, Atsumi T. Transcatheter arterial embolization with Embosphere for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. 51st ERA-EDTA CONGRESS, AMSTERDAM, Netherlands
 8. 下山博史, 磯谷周治, 常盤紫野, 北村香介, 木村将貴, 齋藤恵介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット支援腎部分切除術における 3D プリンターの有効性の検討. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡. 2014/11/26-28
 9. 磯谷周治, 下山博史, 知名俊幸, 北村香介, 齋藤恵介, 久末伸一, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. ロボット支援腎部分切除術 (RAPN) の手術計画に関する検討. 第 28 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 福岡. 2014/11/26-28
 10. 野口尊弘, 北村香介, 井手久満, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 武藤 智, 山口雷蔵, 齊藤光次, 堀江重郎. 神経特異エノラーゼ (NSE) が陽性であった腎細胞がんの一例. 第 616 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京. 2014/12/11
 11. 花岡一成, 倉重眞大, 今村美菜子, 宇田川崇, 長谷川俊男, 川口良人, 細谷龍男, 横尾隆, 前田士郎. 日本における常染色体優性多発性嚢胞腎患者の網羅的な遺伝子変異解析. 第 59 回日本人類遺伝学会 第 21 回日本遺伝子診療学会 合同大会 2014 年 11 月 19-22 日. 東京
 12. 武藤 智, 河野春奈, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. ADPKD 患者の尿中 copeptin. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 13. 武藤 智, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 下大静脈腫瘍塞栓を有する腎細胞がん最近 10 例の臨床的検討. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 14. 磯谷周治, 下山博史, 古謝将之, 堀内 明, 常盤紫野, 北村香介, 齋藤恵介, 知名俊幸, 久末伸一, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎. 腎手術後の腎機能における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作成. 第 44 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 2014/10/24,25
 15. 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, 2014/10/25 日
 16. 下山博史, 武藤 智, 野口尊弘, 杉浦正一郎, 堀内 明, 北村香介, 常盤紫野, 木村将貴, 齋藤恵介, 磯谷周治, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎. 尿路上皮癌に対するシスプラチン抗癌化学療法における腎機能低下の予測因子の検討. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. 横浜. 2014/10/12-14
 17. 磯谷周治, 下山博史, 杉浦正一郎, 古謝将之, 堀内 明, 北村香介, 木村将貴, 常盤紫野, 齋藤恵介, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎, 山口

- 雷蔵 .ロボット支援腎部分切除術と開腹腎部分切除術の比較検討 .第 79 回日本泌尿器科学会東部総会 .横浜 .2014/10/12-14 .
18. 磯谷周治, 下山博史, 北村香介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .ロボット補助下腎部分切除術 (RAPN) における仮想 3D モデルを用いた手術シミュレーション .第 52 回日本癌治療学会学術集会 .横浜 .2014/8/28-30
19. 下山博史, 磯谷周治, 北村香介, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .ロボット補助下腎部分切除術における開腹腎部分切除術との比較と術後腎機能予測の検討 .第 52 回日本癌治療学会学術集会 .横浜 .2014/8/28-30
20. 武藤 智 .多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014 .シンポジウム 3「PKD ~ 発症機序解明・新規治療開発からガイドラインへ ~」.第 57 回日本腎臓学会学術総会 .横浜 .2014/7/4-6
21. 武藤 智, 望月俊雄, 土谷 健, 西尾妙織, 花岡一成, 鶴屋和彦, 石村栄治, 成田一衛, 乳原善文, 奴田原紀久雄, 堀江重郎 .多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究 (J-PKD レジストリー研究); 中間報告 .第 57 回日本腎臓学会学術総会 .横浜 .2014/7/4-6
22. 倉重眞大, 花岡一成, 今村美菜子, 宇田川崇, 長谷川俊男, 川口良人, 細谷龍男, 前田士郎, 横尾隆 .多発性嚢胞腎における PKD1/2 遺伝子変異と尿濃縮能との関連 .第 57 回日本腎臓学会学術総会 .横浜 .2014/7/4-6
23. 堀内 明, 武藤 智, 中島晶子, 杉浦正一郎, 古謝将之, 下山博史, 北村香介, 常盤紫野, 斉藤恵介, 磯谷周治, 土井直人, 井手久満, 山口雷蔵, 堀江重郎 .腎三次元立体モデルを用いて選択的開窓術を行った ADPKD 嚢胞感染患者の一例 .第 615 回日本泌尿器科学会東京地方会 .東京 .2014/6/21
24. 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, 札幌, 2014/5/9
25. 野間康央, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .ロボット補助下腎部分切除術 (RAPN) における選択的腎動脈遮断を目的とした手術計画の経験 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
26. 下山博史, 磯谷周治, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .マルチスライス CT (MDCT) High-resolution Volume data を用いた, 腎手術における腎実質, 腎皮質, 腫瘍体積の測定方法の比較検討 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
27. 磯谷周治, 井手久満, 武藤 智, 山口雷蔵, 堀江重郎 .腎手術における CT Renal Volumetry の意義と術後腎機能予測モデルの作製 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
28. 山口雷蔵, 井手久満, 武藤 智, 堀江重郎 .下大静脈腫瘍塞栓を有する腎細胞癌最近 10 例の臨床的検討 .第 102 回日本泌尿器科学会総会 .神戸 .2014/4/24-27
29. 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, 2014/4/12

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし