

常染色体優性多発性嚢胞腎患者に対する 腎動脈塞栓術

—生命予後と腎縮小効果に影響する因子—

諏訪部達也 星野純一 乳原善文

虎の門病院分院腎センター内科

key words : 多発性嚢胞腎, 常染色体優性多発性嚢胞腎, 腎動脈塞栓術, 腎 TAE, 生命予後

要 旨

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は, 常染色体優性遺伝形式を示す頻度の最も高い遺伝性疾患の一つである。両側の多数の腎嚢胞は加齢とともに増大し, 腹部膨満症状が顕著となるが, ADPKD 患者の腫大腎に対する治療法は確立していない。われわれは, ADPKD 患者の著明に腫大した腎に対して, 平成 8 年より腎動脈塞栓術 (TAE) を行っているが, 腎収縮率の個人差が大きく, 腎 TAE により患者の生命予後が改善されるかは不明である。そこでわれわれは, 腫大腎を有する ADPKD 患者の腎 TAE 後の生命予後を明らかにすること, 腎 TAE による腎収縮効果に影響する因子を明らかにすることを目的に研究することとした。平成 8 年以降, 当院にて腎 TAE を受けた 695 人を対象とした。

腎 TAE 後の生存率は, 3 年後 0.87 (95% 信頼区間: 0.84~0.90), 5 年後 0.78 (0.74~0.82), 10 年後 0.56 (0.49~0.63) で, 本邦の一般的な ADPKD の透析患者の透析導入後の生存率と同等以上であった。生命予後に影響する因子は, Alb 値ハザード比 (HR) 0.70 (95% CI: 0.55~0.89), 年齢 HR 3.02 (1.44~6.33) であった。腎 TAE 1 年後の腎縮小率: range 10.3~92.0%, 最小二乗平均推定量 45.81% (95% 信頼区間: 44.66~46.97) であった。多変量解析では, 壁肥厚を伴う混

濁嚢胞 (回帰係数: -16.205 , 95% CI: $-25.553 \sim -6.857$, $p=0.0007$), 年齢 (/5 歳) (-2.677 , $-3.686 \sim -1.668$, $p<0.0001$), 透析期間 (/1 年) (-0.445 , $-0.790 \sim -0.099$, $p=0.0117$), 収縮期血圧 (/10 mmHg) (1.965 , $1.097 \sim 2.832$, $p<0.0001$), 脳血管疾患 (4.982, $0.912 \sim 9.051$, $p=0.0166$), 腎 TAE のコイル数 (/10 個) (2.832 , $1.426 \sim 4.238$, $p<0.0001$) が腎縮小率に有意に影響する因子であった。

腎 TAE は, 著明な腫大腎を有する透析中の ADPKD 患者の生命予後を改善する可能性があると考えられた。腎 TAE 後の腎容積縮小率は, 壁肥厚のある混濁した巨大嚢胞があると小さくなり, 若年で, 透析歴が短く, 血圧の高い患者ほど, 大きな腎容積縮小率が得られることが判明した。

1 緒 言

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は, 常染色体優性遺伝形式を示す頻度の最も多い遺伝性疾患の一つで, 本邦において透析導入患者全体の 2.6% を占めており, 毎年約 1,000 人が透析導入となっている。ADPKD 患者においては両側の腎臓に多数の嚢胞が出現し, 加齢とともに増大していく。50 歳頃より腎腫大または肝腫大が顕著になり, 腹部膨満症状が強くなる。食事が十分に摂れなくなり, 腹部は膨満しているが四肢は痩せ衰え, るい瘦が目立つ患者がしばしば見

Renal transcatheter arterial embolization in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease—factors influencing renal volume reduction and prognosis

Department of Nephrology, Toranomon Hospital Kajigaya

Tatsuya Suwabe

Junichi Hoshino

Yoshifumi Ubara

られる。しかし、ADPKD 患者の腫大腎に対する治療法は確立していない。

われわれは、ADPKD 患者の著明に腫大した腎に対して、平成 8 年より腎動脈塞栓術 (TAE) を行っており、平成 26 年 12 月までに当院にて腎 TAE を施行された患者数は 891 例に達した¹⁻³⁾。腎 TAE 後には腎機能が廃絶するため、対象患者は全員透析患者である。腎容積は TAE 後に平均 50% 程度まで縮小するが、腎縮小効果の個人差が大きく、腎 TAE により患者の長期予後が改善されるかは明らかにされていない。そこで我々は、腫大腎を有する ADPKD 患者の腎 TAE 後の生命予後を明らかにすること、腎縮小効果に影響する因子を明らかにすることを目的に研究することとした。

腎 TAE が、患者生命予後を改善することを証明することにより、腫大腎を有する ADPKD 患者に対して、腎 TAE が世界的な一般的治療として確立する可能性がある。また、どのような患者でより高い効果が得られるか明らかにすることで、手術適応がより明確になり、効果の乏しい腎 TAE を減らすことができる可能性がある。

2 対象・方法

① 対象患者

平成 8 年以降、当院にて腎 TAE を受け、肝 TAE は受けていない患者 695 人を対象とした (表 1)。腎容積収縮率に影響する因子の研究では、マイクロコイルの種類も含め、同じ方法で腎 TAE を行った患者 443 人を対象とした。

② 方法

口頭での調査または、質問票送付により生存状況を調査した。日常診療上行った画像検査、血液検査の結果を用いて分析を行った。

③ 主要評価項目

生命予後

④ 副次評価項目

腎容積の収縮率

⑤ 画像検査

TAE 患者は、TAE の術前に必ず腹部 CT または MRI 検査を行っているため、それを用いて臓器容積を測定した。臓器容積の測定は、すべて手作業で行った。

⑥ 分析

ADPKD 患者の生命予後を Kaplan-Meier 曲線にて解析し、「わが国の慢性透析療法の現況 2013 年」(日本透析医学会統計調査委員会)による本邦の一般的な透析中の ADPKD 患者の生命予後と比較した。生命予後に影響する因子を、様々な患者の臨床的特徴を説明変数として多変量解析にて分析した。

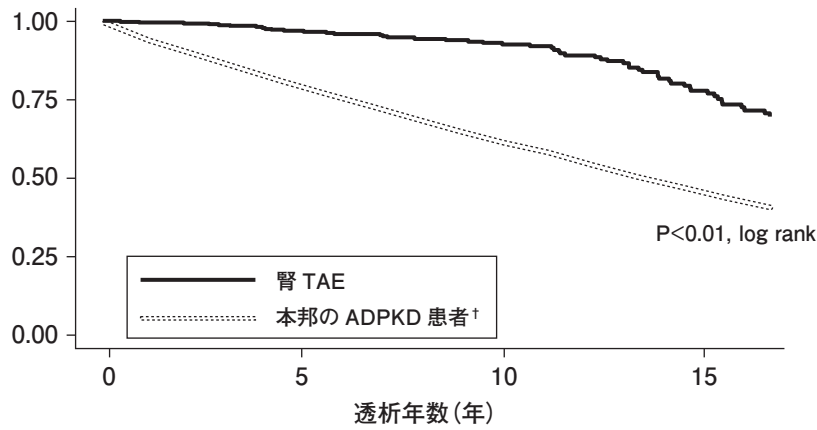
腎収縮率に影響する因子を、線形混合効果モデルを用いて分析した。

3 結果

腎 TAE 後の生存率は、3 年後 0.87 (95% 信頼区間: 0.84~0.90)、5 年後 0.78 (0.74~0.82)、10 年後 0.56 (0.49~0.63) であった。本邦の一般的な ADPKD の透析患者の透析導入後の生存率は、3 年 0.86、5 年 0.77、10 年 0.58 であり、腎 TAE 後と透析導入後の比

表 1 対象患者の特徴

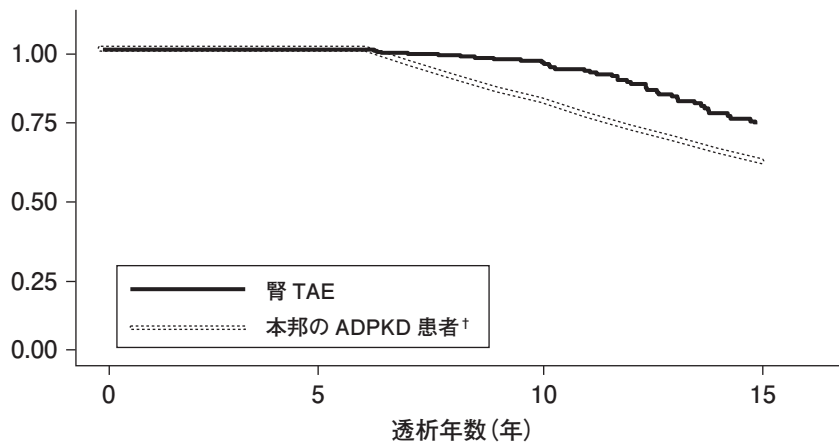
人数 (男性 : 女性)	695 (381 : 314)
年齢 (歳)	57.9 ± 9.0
透析期間 (年)	6.2 ± 5.3
腎容積 (cm ³)	4,667 (3,289~6,471)
腹囲 (cm)	93.9 ± 10.4
心機能 (ejection fraction : %)	67 ± 11
血清 TP (g/dL)	6.7 ± 0.6
血清 Alb (g/dL)	3.1 ± 0.4
血清 AST (IU/L)	16 ± 17
血清 ALT (IU/L)	11 ± 13
血清 ALP (IU/L)	261 ± 220
血清 ChE (IU/L)	179 ± 95
血清 γ GTP (IU/L)	57 ± 78
血清 CRP (mg/dL)	1.1 ± 3.2
Hb (g/dL)	10.2 ± 1.5



Number at risk				
Renal TAE	407	285	165	68
Survival	3years	5years	10years	15years
Renal TAE	0.98 [0.96~0.99]	0.97 [0.94~0.98]	0.92 [0.88~0.95]	0.70 [0.61~0.76]
PKD (Japan)	0.86	0.77	0.58	0.41

† わが国の慢性透析療法の現況 2013 年 (日本透析医学会統計調査委員会) による

図 1 透析導入後の生存率



Number at risk			
Renal TAE	407	285	165
Survival		10years	15years
Renal TAE		0.96 [0.92~0.98]	0.73 [0.64~0.79]
PKD (Japan)		0.85	0.67

† わが国の慢性透析療法の現況 2013 年 (日本透析医学会統計調査委員会) による

図 2 透析導入後の生存率 (6 年以上生存した患者のみで解析)

較で出発点が異なるが、一般的な生命予後と同等であった (図 1)。次に、腎 TAE を受けた患者の平均透析年数が 6 年であったことから、透析導入後 6 年以上生存した ADPKD 患者のみで一般の ADPKD 患者との比較を行った。腎 TAE 群の透析導入 10 年後の生存率 0.96 (95% 信頼区間: 0.92~0.98)、15 年後の生存率 0.73 (0.64~0.79) であった。一般的な ADPKD 患者の透析導入 10 年後の生存率 0.85、15 年の生存率 0.67

であり、腎 TAE 後は、生命予後が改善されることが示唆された (図 2)。腎 TAE 後の死因は、心疾患 19.2%、脳疾患 11.8% で、一般的な ADPKD 患者の死因と同等であった (表 2)。生命予後に影響する因子は、Alb 値ハザード比 (HR) 0.70 (95% 信頼区間: 0.55~0.89)、年齢 HR 3.02 (1.44~6.33) の二つだけであった (表 3)。

腎 TAE1 年後の腎縮小率: range 10.3~92.0%, 最

表2 腎 TAE 後の死因

	人数	%
総患者数 (人)	695	
総死亡数 (人)	141	20.3
嚢胞感染	7	1.0
嚢胞感染以外の感染	7	1.0
悪性腫瘍	12	1.7
心血管疾患	27	3.9
脳血管疾患	17	2.4
肝不全	5	0.7
呼吸不全	1	0.1
突然死	9	1.3
その他	17	2.4
死因不明	39	1.3

表3 腎 TAE 後の死亡に影響する因子の解析

	単変量解析				多変量解析 [†]			
	HR	95% CI-L	95% CI-H	p-value	HR	95% CI-L	95% CI-H	p-value
腎容積 (cm ³)								
quartile1 (mild)	1.00				1.00			
quartile2	0.79	0.35	1.79	0.57	0.24	0.04	1.44	0.12
quartile3	0.36	0.13	1.00	0.50	0.63	0.12	3.36	0.60
quartile4 (severe)	1.04	0.50	2.15	0.93	1.26	0.27	5.87	0.77
性別 (男性)	1.41	1.05	1.91	0.02	0.50	0.15	1.67	0.26
透析期間								
≤5年	1.00				1.00			
5~10年	0.99	0.62	1.60	0.98	0.64	0.14	2.87	0.56
>10年	2.19	1.38	3.48	0.00	0.46	0.10	2.03	0.31
年齢 (10歳毎)	1.89	1.56	2.29	<0.001	3.02	1.44	6.33	0.00
Alb (per 0.1 g/dL)	0.87	0.83	0.91	<0.001	0.70	0.55	0.89	0.00
ALP (per 100 IU/L)	1.20	1.15	1.25	<0.001	1.09	0.91	1.30	0.36
CRP (mg/dL)	1.04	1.01	1.07	0.01	1.03	0.85	1.24	0.78

† 年齢, 性別, 血清 Alb, ALP, CRP, 透析年数, 腎 TAE 後の腎容積で補正

小二乗平均推定量 45.81% (95% 信頼区間: 44.66~46.97) であった。多変量解析では, 壁肥厚を伴う混濁嚢胞 (回帰係数: -16.205, 95% CI: -25.553~-6.857, $p=0.0007$), 年齢 (/5歳) (-2.677, -3.686~-1.668, $p<0.0001$), 透析期間 (/1年) (-0.445, -0.790~-0.099, $p=0.0117$), 収縮期血圧 (/10mmHg) (1.965, 1.097~2.832, $p<0.0001$), 脳血管疾患 (4.982, 0.912~9.051, $p=0.0166$), 腎 TAE のコイル数 (/10個) (2.832, 1.426~4.238, $p<0.0001$) が腎縮小率に有意に影響する因子であった (表4)。49歳以下の患者の腎 TAE 後1年の腎容積縮小率は, 65歳以上の患者に比べて約20%も大きかった (図3)。透析歴19カ月以下の患者の腎 TAE 後1年の腎容積縮小率は,

透析歴100カ月以上の患者と比べて約12%も大きかった (図4)。収縮期血圧の高い (sBP \geq 148 mmHg) 患者の腎 TAE1年後の腎容積収縮率は, 血圧が低い (sBP<120 mmHg) 患者よりも約8%大きかった (図5)。

4 考察

患者背景は完全には一致していないが, 腎 TAE 後の生命予後は, 本邦の一般的な透析中の ADPKD 患者と比べて同等以上であった。腎 TAE を受けた患者は, 著明な腫大腎を有する症候性の患者のみであり, それを加味すると, 腎 TAE は患者生命予後を改善させると考えられた。腎 TAE を受けた患者の死因も, 一般

表4 腎収縮率の回帰直線の傾きに影響する因子 (回帰係数, 95% CI)

	単変量解析			多変量解析 [†]		
	回帰係数	95% CI	P value	回帰係数	95% CI	P value
性別 (Male)			0.3680			
年齢 (per 5 years)	-3.818	-4.734 -2.902	<.0001	-2.677	-3.686 -1.668	<.0001
透析期間 (per 12 months)	-0.992	-1.345 -0.639	<.0001	-0.445	-0.790 -0.099	0.0117
BMI	-0.322	-1.006 0.362	0.3549			
収縮期血圧 (per 10 mmHg)	1.652	0.664 2.641	0.0011	1.965	1.097 2.832	<.0001
虚血性心疾患	-3.106	-11.789 5.577	0.4842			
心不全	-0.786	-7.783 6.212	0.8254			
脳血管疾患	4.513	0.081 8.944	0.0460	4.982	0.912 9.051	0.0166
糖尿病	-20.028	-45.828 5.772	0.1277			
悪性腫瘍	-5.052	-10.854 0.751	0.0878			
喫煙	4.529	0.222 8.836	0.0394			
降圧薬内服	5.099	0.529 9.669	0.0289			
利尿薬内服	5.135	1.351 8.919	0.0079			
大動脈石灰化指数 (per 10)	-0.958	-1.560 -0.356	0.0019			
コイル数 (per 10)	4.727	3.453 6.000	<.0001	2.832	1.426 4.238	<.0001
壁肥厚伴う巨大混濁嚢胞	-19.391	-29.984 -8.798	0.0004	-16.205	-25.553 -6.857	0.0007
血腫を伴う巨大嚢胞	14.638	6.505 22.771	0.0004			
Hb (g/dl)	-0.956	-2.215 0.303	0.1364			
Alb (g/dl)	6.044	0.610 11.478	0.0294			
log10 (CRP [mg/dl])	1.078	-2.262 4.419	0.5260			
ChE (per 10 IU/l)	-0.037	-0.365 0.290	0.8225			
log10 (ALP [IU/l])	-6.918	-15.914 2.078	0.1314			
log10 (γ -GTP [IU/l])	-1.544	-6.428 3.339	0.5346			
Uric acid (mg/dl)	-1.167	-2.483 0.149	0.0821			
LDL (per 5 mg/dl)	0.091	-0.276 0.459	0.6250			
HDL (per 5 mg/dl)	0.344	-0.417 1.105	0.3747			
log10 (TG [mg/dl])	3.425	-5.908 12.759	0.4709			
Corrected Ca (mg/dl)	-1.375	-3.758 1.008	0.2573			
Pi (mg/dl)	0.469	-0.973 1.911	0.5232			
log10 (Ferritin [μ g/l])	0.208	-3.780 4.197	0.9184			
Fe (μ g/dl)	-0.063	-0.136 0.010	0.0890			

† ステップワイズ減少法にて解析

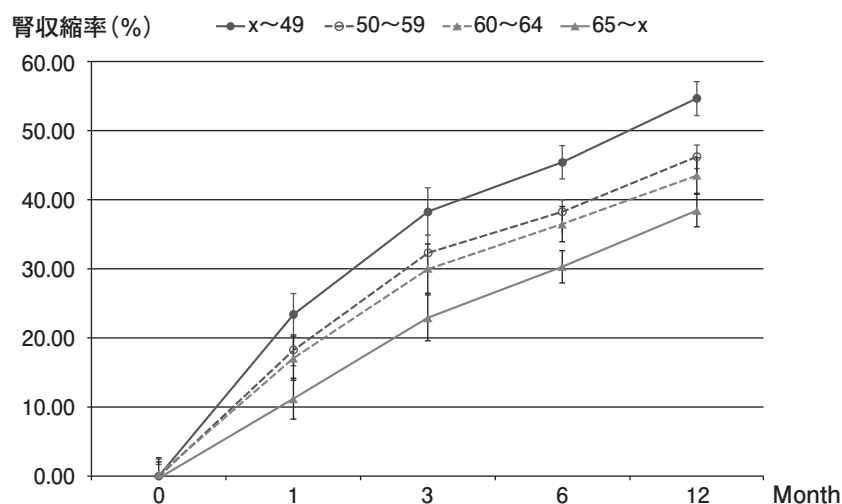


図3 年齢と腎収縮率

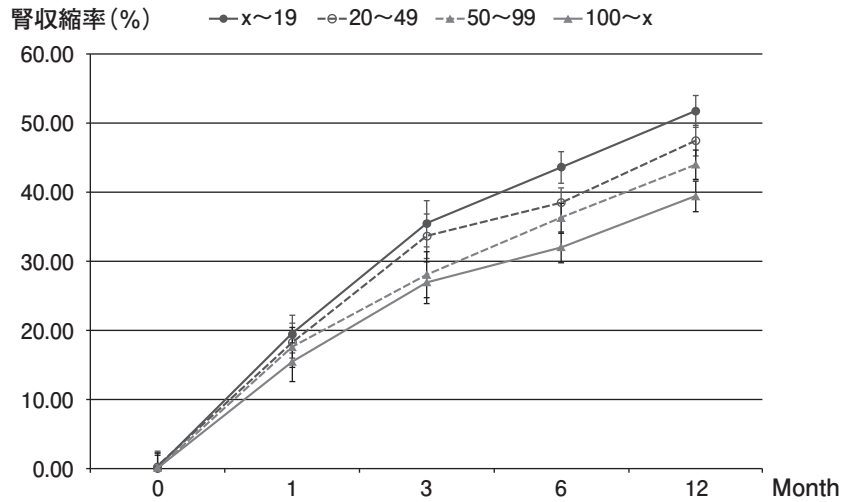


図4 透析歴 (月) と腎収縮率

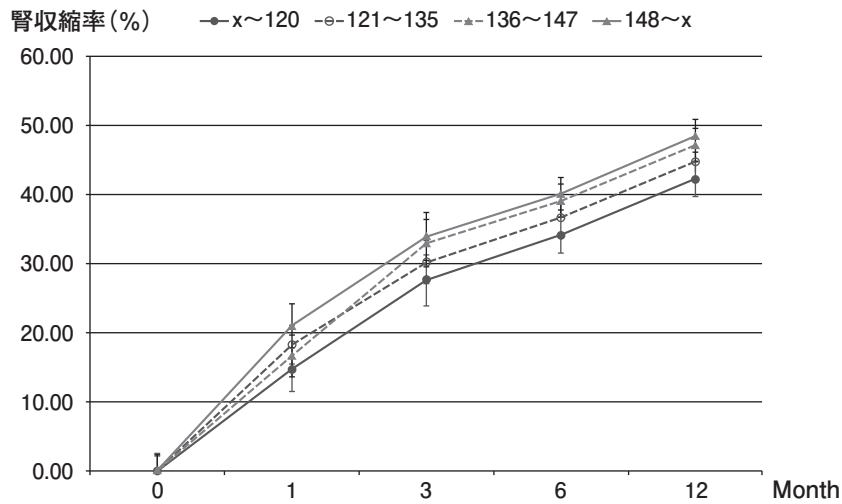


図5 収縮期血圧 (mmHg) と腎収縮率

的なADPKD患者の死因と同等であり、腎TAEにより死亡率が増加するとは考えられなかった。

壁肥厚を伴う混濁嚢胞があることは腎縮小効果を減らす方向に働き、若年で透析歴が短く、高血圧の患者ほど、腎TAEの腎縮小効果が高いことが判明した。壁肥厚を伴う混濁嚢胞は、感染や出血を繰り返した嚢胞と考えられ、嚢胞壁が線維化し固くなっていると考えられる。同様に、年齢、透析歴は腎嚢胞壁の固さに関係し、高血圧は嚢胞増大速度に関係するため、腎収縮率に影響すると考えられた。高齢で透析歴が長く、高血圧のない患者は、腎嚢胞壁が固いため腎TAEによる腎縮小効果が乏しいが、逆に自然に嚢胞増大速度が遅くなる可能性があると考えられた。

5 結 語

腎TAEは、著明な腫大腎を有する透析中のADPKD患者の生命予後を改善すると考えられた。腎TAE後の腎容積縮小率は、壁肥厚のある混濁した巨大嚢胞があると小さくなり、若年で、透析歴が短く、血圧の高い患者ほど、大きな腎容積縮小率が得られることが判明した。

この研究は平成25年度日本透析医会公募研究助成によってなされた。

文 献

1) Ubara Y, Katori H, Tagami T, et al. : Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney

- disease on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 34(5); 926-931, 1999.
- 2) Ubara Y, Tagami T, Sawa, et al. : Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 39(3); 571-579, 2002.
- 3) Ubara Y : New therapeutic option for autosomal dominant polycystic kidney disease patients with enlarged kidney and liver. *Ther Apher Dial*, 10(4); 333-341, 2006.