

令和 5 年 10 月 28 日現在

機関番号：72696

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17758

研究課題名(和文)常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)における肝嚢胞腫大の環境因子とリスク分類

研究課題名(英文)Environmental risk factors for polycystic liver in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and risk classification

研究代表者

諏訪部 達也(Suwabe, Tatsuya)

(財)沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：90425439

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文):ADPKDに伴う多発性嚢胞肝に影響する因子は不明である。我々の研究で、ADPKD患者では人工透析導入後に腎容積は縮小し肝容積は増大し続けるが、肝容積増大速度は減速することが判明した。また、血液透析に比べ腹膜透析では、腎容積と肝容積の増大速度が大きかった。さらにADPKD患者でPulse Wave Velocity(PWV)と肝腎容積との関係を調べたところ、PWV値は有意に肝腎容積に相関した。また、腎動脈塞栓術(TAE)後には、腎TAE前と腎TAE1年後の体液量の差が肝容積の縮小率に相関した。これらの結果より、体液過剰、血圧など動脈硬化に関係する因子が、嚢胞肝の進行に影響することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の腫大腎については、環境因子の重要性が認知され、幾つかの治療方法が確立されてきた。しかし、ADPKD患者に高率に合併する多発性嚢胞肝の腫大については、進行に影響する因子や有効な治療方法は全く確立されていない。著明な腫大肝の患者は、最終的には肝移植しか治療方法がない状況である。本研究により、多発性嚢胞肝においても、多発性嚢胞腎と同様に環境因子が重要であることが明らかになった。ADPKD患者に伴う腫大肝の進行に影響する予後因子がある程度、同定され、進行の予測因子も分かってきた。この研究結果は、多発性嚢胞肝の基本的な管理方法を大きく変える可能性がある。

研究成果の概要(英文):The factors which influence liver volume (LV) in ADPKD are unknown. We revealed that the total kidney volume (TKV) increased until dialysis initiation and generally decreased after dialysis initiation. The LV continued to increase even after dialysis initiation, however, changes in the LV significantly decreased after dialysis initiation. The increases in TKV and LV were greater in patients on PD than in those on HD. We also investigated the association between Pulse Wave Velocity (PWV) and change in kidney and liver volume in ADPKD. The value of PWV was correlated with total kidney and liver volume. We also investigated factors which influence the changes in LV after renal transcatheter arterial embolization (TAE). The changes in body fluid volume before and 1 year after renal TAE were correlated with reduction rate of LV. These results suggested that factors associated with artery stiffness such as blood pressure and volume overload may affect the progression of LD in ADPKD.

研究分野：腎臓内科

キーワード：多発性嚢胞腎 多発性嚢胞肝 環境因子 ADPKD PLD polycystic kidney polycystic liver disease environmental factors

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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最も頻度の高い遺伝性腎疾患の1つである。一般的な経過では、両側の腎臓に多数の嚢胞が出現し、加齢とともに増大、腎容積が増大する。腎腫大に伴い、腎機能が徐々に悪化し、最終的に末期腎不全となる。多発性嚢胞腎(PKD)については、近年、環境因子の重要性が認識されており、若年からの厳格な血圧管理や厳格な塩分制限、カロリー制限などが有効であることが分かってきた。

多発性嚢胞肝(PLD)は、最も頻度が高いADPKDの腎外病変である。PKD以上にPLDが腫大し、著明な腹部膨満を呈する患者がしばしば見られる。著明に腫大したPLDの発生は女性に5~10倍多く、責任遺伝子も非常に多彩であり、遺伝子による病型の違いが少ないことが知られている。すなわち、PLDの増大には遺伝的素因よりも環境的素因の方が重要である可能性がある。しかし、PLDの成長に影響する環境因子は不明であり、PLDの成長を抑制するための管理方法も全く分かっていない。どのような患者でPLDが進行するのか、予後予測も全くできない状況で、PLDを抑制するための治療方法も確立していない。

2. 研究の目的

ADPKDに伴う嚢胞肝の進行に影響する環境因子の同定と嚢胞肝の進行を予測する因子を解明するために本研究を行うこととした。

3. 研究の方法

本研究は、大きく分けて以下の4つに分けられる。

- (1) ケースレポート
- (2) ADPKD患者における人工透析導入前後の肝腎容積の変化についての研究
- (3) Pulse Wave Velocity (PWV)と肝腎容積との関係の研究
- (4) 腎動脈塞栓術(TAE)後の肝容積の変化に影響する因子の研究

(1) ADPKD患者で、腎TAE後に腎容積だけでなく、肝容積も縮小した患者を経験したので報告する。

(2) ADPKD患者における人工透析導入前後の肝腎容積の変化についての研究

デザイン；後ろ向き観察研究

対象：2008年から2020年に当院で人工透析導入となったADPKD患者を対象とした。透析導入直前と合計2回以上の腹部画像検査を受けた患者のみ対象とした。

解析方法

TKV ratio = その時点のTKV ÷ 透析導入時のTKV

TLV ratio = その時点のTLV ÷ 透析導入時のTLV

線形混合効果モデルを用いて、各時点のTKV ratio, TLV ratioの平均推定値(±標準誤差)を求めた。

透析導入前後で、腎容積増大速度と肝容積増大速度に有意差があるかを検定した。

腎容積増大速度・肝容積増大速度に影響する患者の臨床的特徴を単変量・多変量解析で解析した。

4. 研究成果

(1) ケースレポート

患者は、血液透析歴9年の患者(53歳男性)で、腫大したPKDに対して、腎TAEを受けた。腎TAE後1年間で、腎容積は3,772 mLから1,840 mLへ51.2%縮小した。それと同時に、肝容積も5,259 mLから4,647 mLへ、11.6%縮小を認めた。

この患者の血圧は、腎TAE術前137/86 mmHgが、術後1年で107/71 mmHgに著しく低下した。一般的に、腎TAE後に血圧はやや低下する。当院の449例の研究では、血圧の最小二乗平均(±SE)は、腎TAE術前135(132-137) mmHgが、術後1年123(120-126) mmHgであった。この患者では、平均的な血圧低下よりも、より大きく血圧が低下しており、この血圧低下が肝容積縮小に影響した可能性があると考えられた。また、腎TAE前には、少量の腹水が認められていたのが、1年後には消失しており、Dry weightの適切な調整により体液過剰を改善できたことも

肝容積が縮小した原因の1つと考えられた。

発表論文

Suwabe T, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in which the Polycystic Liver Volume Was Reduced by Rigorous Blood Pressure Control. Intern Med. 2022 Jan 1;61(1):49-52.

(2) ADPKD 患者における人工透析導入前後の肝腎容積の変化についての研究

対象患者

2008年1月から2020年12月まで、当院で114人のADPKD患者が、人工透析を始めた。そのうち、7人は透析導入直前に画像検査を受けておらず、12人は2回以上の画像検査を受けておらず、除外された。最終的に、95人(男性28人、女性67人)が研究に登録された。年齢平均58.9±10.3歳。HD患者85人、PD患者10人であった。透析導入前に腎移植を受けた患者はいなかった。

方法

透析導入前後6年間での、透析導入時の腎容積または肝容積との比率の推移を線形混合効果モデルを用いて求めた。

TKV ratio = その時点の腎容積 / 透析導入時の腎容積

TLV ratio = その時点の肝容積 / 透析導入時の肝容積

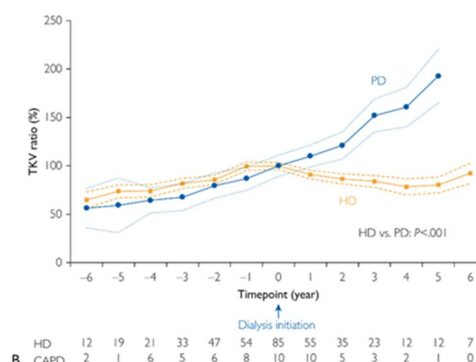
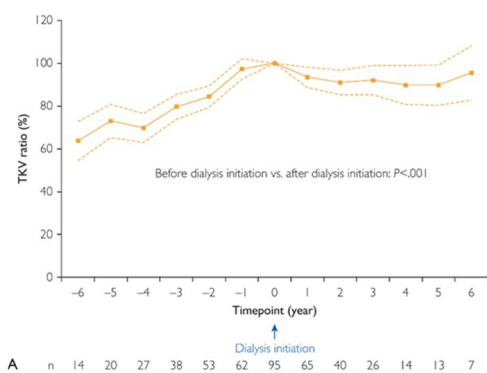
透析導入前後のTKV ratioとTLV ratioの傾きの変化に関する因子を単変量・多変量解析を用いて解析した。

透析導入前後6年間の腎容積の変化

透析導入6年前のTKV ratioは、63.8% (95% CI, 54.7%-72.9%)であった。透析導入までは、TKV ratioは増加し続けた。透析導入後には、TKV ratioは有意に減少し(p<.001)、透析導入6年後には95.5% (95% CI, 82.9%-108.2%)となった。

透析導入前後の腎容積の変化に影響する因子の解析

透析導入前後のTKV ratioの変化に影響する因子を単変量解析で分析したところ、年齢、性別、血清Alb、腎容積のメイヨー分類、HtTLV、HtTLVの四分位点分類、PDが有意な因子となった。単変量解析にて有意であった因子を説明変数として投入して多変量解析を行ったところ、年齢、性別とPDが有意な因子であった。HD患者とPD患者の2群に分けて比較すると、PD患者ではHD患者よりも有意にTKV ratioが高値であった(P<.001)。PD患者では、透析導入後にもTKV ratioが増大し続けた。

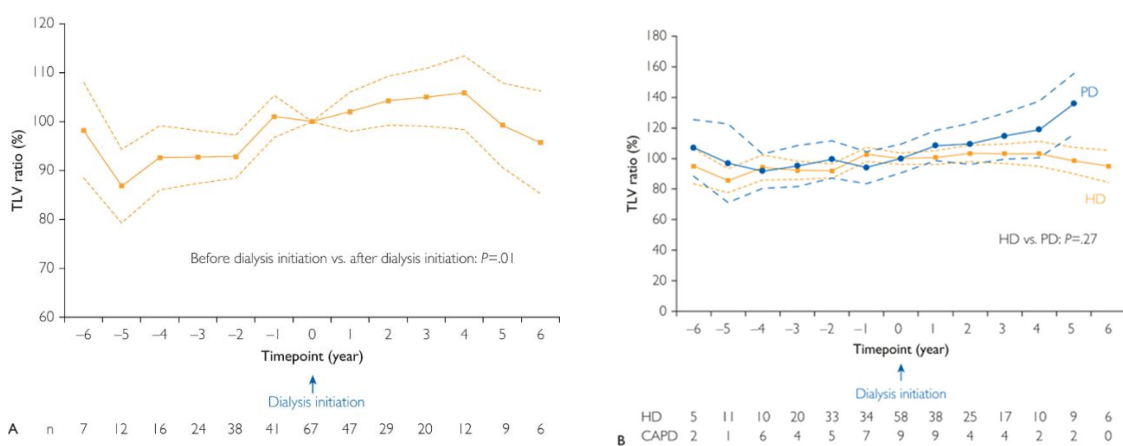


透析導入前後 6 年間の肝容積の変化

透析導入 6 年前の TLV ratio は 98.2% (95% CI, 88.4%-108.0%)であった。透析導入後も、TLV ratio は増加し続けたが、透析導入後には、TLV ratio の傾きは有意に減少し(p=.01)、透析導入 6 年後には 95.7% (95% CI, 85.2%-106.2%)となった。

透析導入前後の肝容積の変化に影響する因子の解析

透析導入前後の TKV ratio の変化に影響する因子を単変量解析で分析したところ、年齢、血清 Alb、血清 CRP、eGFR が有意な因子となった。単変量解析にて有意であった因子を説明変数として投入して多変量解析を行ったところ、有意な因子はなかった。HD 患者と PD 患者の 2 群に分けて比較すると、PD 患者では HD 患者よりも TKV ratio が高値であったが、有意ではなかった(P=.27)。



HD 患者と PD 患者の臨床的特徴の比較

透析開始時、開始 1 年後、開始 2 年後、開始 3 年後の血液検査を比較すると、血清 Cr 値と血清 UN 値は、HD 患者の方が PD 患者よりも高値であった。下肢の浮腫の頻度は、PD 患者の方が HD 患者よりも高かった。

透析導入後の血圧は、PD 患者の方が HD 患者よりも高値であったが、有意差はなかった。

まとめ

- ・腎容積は透析導入まで増大したが、透析導入後は減少した。
- ・肝容積は透析導入後も大きくなり続けたが、透析導入後には増大速度は有意に減少した。
- ・多変量解析で透析導入前後の腎容積変化率に影響した最大の因子は、透析方法 (HD または PD) であった。
- ・HD 患者では PD 患者と比べて、有意に腎容積増大率が透析導入後に低下していた。
- ・肝容積増大率も PD 患者の方が HD 患者に比べて高値であったが、今回の研究では有意差は無かった。
- ・PD 患者では HD 患者と比べ、浮腫が高頻度に見られ、血圧、血清 Cr、UN 値は高値であった。

考察

・ PD 患者では HD 患者と比べ、浮腫が高頻度に見られ、血圧、血清 Cr, UN 値は高値であり、高血圧、体液量過剰、低透析効率などが、PD 患者で肝腎容積が透析導入後も縮小しにくい要因と考えられた。

・ 肝容積は、腎容積と比べると HD と PD の差が小さかったが、腎容積と異なり尿毒症の影響を受けないことと、肝動脈圧が腎動脈圧と比べて一定に保たれやすいこと、肝臓が肝動脈と門脈の二重支配であること、肝容積は女性ホルモンなどの他の因子の影響を受けるためと考えられた。

発表論文

Suwabe T, Ubara Y, Oba Y, Mizuno H, Ikuma D, et al. Changes in Kidney and Liver Volumes in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Before and After Dialysis Initiation. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2023 Jan 20;7(1):69-80. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.12.005. eCollection 2023 Feb.

現在投稿中の研究

(1) Pulse Wave Velocity (PWV)と肝腎容積との関係の研究

上記の研究結果から、PLD についても血圧や体液量などが影響することが示唆された。実際に、腎腫大よりも肝腫大が顕著である ADPKD 患者で PWV 値が高値を示していることを我々は発見した。そこで、血圧や塩分摂取量などの動脈の硬さを反映する指標である PWV と肝腎容積との関係を調べる研究を行った。

ADPKD 患者では、PWV 値と肝腎容積、肝容積は、有意に相関することが判明した。PWV 値は、肝腎容積、肝容積の増大速度の予測因子となり得ることが判明した。

本研究結果は、現在、投稿中である。追って最終結果を報告する予定である。

(2) 腎 TAE 後の肝容積の変化に影響する因子の研究

本研究のケースレポートのように、腎 TAE 後に肝容積が変化する患者が見られる。これは、腎 TAE 後に血圧や体液量が大きく変化するためである。我々の研究で、腎 TAE 直前と腎 TAE 1年後の体液量の差が腎 TAE 後1年間の肝容積の縮小率に相関することが判明した。

本研究結果も現在、投稿中である。追って最終結果を報告する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Suwabe T, Barrera FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Hogan MC.	4. 巻 Sep 24;16(9)
2. 論文標題 Somatostatin analog therapy effectiveness on the progression of polycystic kidney and liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0257606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0257606.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Suwabe T, Ubara Y, Ikuma D, Mizuno H, Hayami N, Yamanouchi M, Sawa N.	4. 巻 Jan 1;61(1)
2. 論文標題 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in which the Polycystic Liver Volume Was Reduced by Rigorous Blood Pressure Control.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 49-52.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7441-21.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Suwabe T, Oguro M, Ubara Y, Ikuma D, Mizuno H, Hayami N, Yamanouchi M, Sawa N.	4. 巻 60(20)
2. 論文標題 Repetitive Refractory Renal Cyst Infection in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease for which Renal Transcatheter Arterial Embolization Was Effective in Preventing Recurrence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 3261-3265.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6974-20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 諏訪部 達也, 乳原 善文	4. 巻 4巻6号
2. 論文標題 多発性嚢胞腎に伴う嚢胞感染症.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 Page712-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 諏訪部達也	4. 巻 14巻5号
2. 論文標題 代謝がADPKDの進行に及ぼす影響について.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 Page552-559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuya Suwabe	4. 巻 August 23, 2021
2. 論文標題 Recommendations for cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Research Features	6. 最初と最後の頁 Page 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuya Suwabe	4. 巻 24
2. 論文標題 Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: our experience at Toranomon Hospital and future issues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 748, 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01928-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suwabe T, Ubara Y, Oba Y, Mizuno H, Ikuma D, Yamanouchi M, Sekine A, Tanaka K, Hasegawa E, Hoshino J, Sawa N	4. 巻 Jan 20;7(1)
2. 論文標題 Changes in Kidney and Liver Volumes in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Before and After Dialysis Initiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.	6. 最初と最後の頁 69-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mayocpiqo.2022.12.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suwabe T, Ubara Y, Oba Y, Mizuno H, Ikuma D, Yamanouchi M, Sekine A, Tanaka K, Hasegawa E, Hoshino J, Sawa N.	4. 巻 Feb. Online ahead of print.
2. 論文標題 Acute renal intracystic hemorrhage in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Nephrol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40620-022-01562-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suwabe T, Morita H, Khasnobish A, Araoka H, Hoshino J.	4. 巻 Dec 27. Online ahead of print.
2. 論文標題 Microbiome of infected cysts, feces and saliva in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CEN Case Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-022-00767-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 諏訪部達也	4. 巻 79巻7号
2. 論文標題 常染色体顕性多発性嚢胞腎に対する特殊治療 腎動脈塞栓術、肝動脈塞栓術、嚢胞ドレナージ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 897-902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 諏訪部達也	4. 巻 93巻4号
2. 論文標題 多発性嚢胞腎 (ADPKD) の合併症とその治療 多発性嚢胞腎に伴う嚢胞感染症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 576-582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suwabe T, Ubara Y, Hayami N, Yamanouchi M, Hiramatsu R, Sumida K, Sawa N, Sekine A, Kawada M, Hasegawa E, Hoshino J, Takaichi K.	4. 巻 141(2)
2. 論文標題 Factors Influencing Cyst Infection in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephron.	6. 最初と最後の頁 75-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000493806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 4件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 諏訪部達也
2. 発表標題 教育講演4 (ADPKD and ADTKD : 病態を理解して治療しよう) 「大きな変革期を迎えた多発性嚢胞腎の診療」
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諏訪部達也
2. 発表標題 シンポジウム4 (多発性嚢胞腎: 早期診断・早期診療の時代を迎えて) 「ADPKDにおける早期治療の妥当性と有用性について」
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諏訪部達也, 乳原 善文, 大庭 悠貴, 水野 裕基, 井熊 大輔, 山内 真之, 関根 章成, 田中 希穂, 長谷川 詠子, 星野 純一, 澤 直樹
2. 発表標題 多発性嚢胞腎患者における透析導入前後の肝腎容積の変化について
3. 学会等名 第67回日本透析医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諏訪部達也
2. 発表標題 シンポジウム12(多発性嚢胞腎の遺伝因子と環境因子:それぞれの重要性と役割について)「多発性嚢胞腎の進行に影響する環境因子の重要性について」
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 諏訪部達也
2. 発表標題 教育講演32「透析中の多発性嚢胞腎患者の管理」
3. 学会等名 第68回日本透析医学会学術集会・総会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田遠和佐子、諏訪部達也、他
2. 発表標題 常染色体優性多発性嚢胞腎の疾患進行速度と上腕足首間脈波伝播速度との関連についての研究
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 諏訪部達也	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 2
3. 書名 腎臓病診療Q&A (AKI ~ CKD ~ 腎難病まで)	

1. 著者名 諏訪部達也、澤直樹	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 3
3. 書名 腎疾患・透析最新の治療2023-2025	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------