

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）における 腎嚢胞出血と疾患進行速度の関係

諏訪部達也

虎の門病院分院腎センター内科

key words : 多発性嚢胞腎, ADPKD, 疾患進行速度, 腎嚢胞出血

要 旨

常染色体優性多発性嚢胞腎（Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease : ADPKD）は最多の遺伝性腎疾患であり、腎機能の低下とともに腎腫大が進行する。遺伝性疾患であるが、同じ遺伝子を持つ患者間でも疾患速度がかなり異なることが分かっており、環境因子の重要性が改めて認識されている。我々は、腎嚢胞出血がADPKDの疾患の進行を促進しているのではないかと考え、この研究を行った。2014年から2018年までに当院で腎動脈塞栓術（Transcatheter Arterial Embolization : TAE）を受けたADPKD患者で、両腎容積、腎嚢胞内血腫容積、腎動脈内腔容積に及ぼす因子について単変量・多変量解析にて検討した。腎動脈内腔容積の指標として、腎TAEに用いたマイクロコイル数を用いた。対象患者は199人（男107人/女92人）、平均年齢 59.0 ± 10.6 歳。両腎合計の腎嚢胞内血腫容積中央値：97 mL（範囲：0~1,507 mL）。両腎容積に影響する因子を多変量解析で解析すると、体重、腎嚢胞内血腫容積が有意な因子で、腎嚢胞内血腫容積は、腎容積に有意に関連した（ $r=0.15$, $p=0.0325$ ）。腎嚢胞内血腫容積に影響する因子を多変量解析で解析すると、年齢、BMI、喫煙、血清アルカリフォスファターゼ（ALP）値、両腎容積が有意な因子で、若年ほど腎嚢胞内血腫容積が多かった（ $r=0.32$, $p<0.0001$ ）。腎TAEに用いたマイクロコイル数に影響する有意な因子は、性別、年齢、透析期間、腎容積、腎嚢胞内血腫

容積で、腎嚢胞内血腫容積とマイクロコイル数は相関していた（ $r=0.25$, $p=0.0004$ ）。腎嚢胞出血は、透析中のADPKD患者で高頻度に見られ、腎嚢胞内血腫容積は、両腎容積に関連した。腎嚢胞出血は、腎動脈が太く長く発達した若年透析患者で多く、腎嚢胞出血と腎動脈の成長は、相互に影響しながらADPKDの進行を促進している可能性があると考えられた。

緒 言

常染色体優性多発性嚢胞腎（Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease : ADPKD）は最多の遺伝性腎疾患で、本邦の人工透析患者のうち約11,000人がADPKD患者であり、その数は年々増加している。一般的な経過では、60歳までに多くのADPKD患者が末期腎不全に至り、本邦では平均62歳で透析導入に至ると報告されている。腎機能の低下とともに腎腫大が進行し、腎不全の進行とともに加速度的に腎容積が増大することが知られている。しかし、多様性のある疾患で、疾患の進行速度は個人差が大きい。疾患の進行に影響する因子として、遺伝子、家族歴、高血圧、尿路感染、などが報告されているが、未だ不明な点が多い。遺伝性疾患であるが、同じ遺伝子を持っていても疾患速度がかなり異なることが分かってきており、環境因子の重要性が改めて認識されている。我々は、腎嚢胞出血が起きることがADPKDの疾患の進行を促進しているのではないかと考え、そして、腎嚢胞出血は腎動脈血流量に関係するのではないかと考え、この研究を計画した。

腎嚢胞出血が ADPKD の疾患進行速度に影響する独立した因子であるか、さらに腎動脈血流量が腎嚢胞出血や ADPKD の疾患進行速度に影響する因子であることを明らかにすることを目的とした。すなわち、腎動脈血流量の多く、腎嚢胞出血が起きやすい ADPKD 患者が、腎不全への進行が速いのではないかと、という仮説を検証することとした。ADPKD の臨床・基礎研究の多くは腎容積に注目しているが、腎嚢胞内容物に注目した研究は、驚くほど少ない。腎嚢胞内容物と ADPKD の疾患進行速度との関係を示した研究はほとんど存在しない。2021 年に Riyahi 等が、早期の ADPKD 患者で MRI の T1WI で高輝度を呈する腎嚢胞数が多いと疾患進行速度が速くなると報告した¹⁾。しかし、この報告では、MRI の T1WI 高輝度を呈する嚢胞というだけで、出血性嚢胞とは限らない。本研究では、造影 CT と単純 MRI の両方を受けた患者で研究を行うことに

より、確定的な腎嚢胞出血を同定することが可能である。また、出血を認める腎嚢胞数ではなく、腎臓での血腫容積を測定することにより、より出血の程度を正確に反映できると考えられる。そして、ESRD 患者での腎嚢胞血腫を調べた研究は、本研究が初めてである。

対象・方法

デザイン：後ろ向き観察研究。

対象：2014 年から 2018 年に当院で腎 TAE (trans arterial embolization) を受けた ADPKD 患者を対象とした。

方法：腎 TAE 直前の腎嚢胞内急性血腫の容積を SYNAPSE VINCENT (富士フィルム) を用いて算出した。

両腎容積、腎嚢胞内血腫容積、腎 TAE に用いたマイクロコイルの数に関係する因子を、それぞれ単変

表 1 対象患者の臨床的特徴

患者数 (男/女)	107/92
年齢 (歳) [mean ± SD]	59.1 ± 8.6
透析スタイル	HD : 191, CAPD : 8
透析期間 (月) [median (IQR)]	61 (19, 115)
BMI [mean ± SD]	21.9 ± 2.9
収縮期血圧 (mmHg) [mean ± SD]	136.1 ± 16.6
喫煙	Current 11 (5.5%), Past 70 (35.2%), Never 115 (57.8%), Unknown 3 (1.5%)
内服薬	
降圧薬	167 (83.9%)
抗血小板薬	33 (16.6%)
既往歴	
心血管疾患	23 (11.6%)
脳血管疾患	32 (16.1%)
脳動脈瘤	26 (13.1%)
精神疾患	3 (1.5%)
悪性腫瘍	22 (11.1%)
糖尿病	3 (1.5%)
血液検査データ	
Hb (g/dL) [mean ± SD]	10.7 ± 1.4
TP (g/dL) [mean ± SD]	6.5 ± 0.6
Alb (g/dL) [mean ± SD]	3.2 ± 0.4
CRP (mg/dL) [median (IQR)]	0.1 (0, 0.5)
GOT (U/L) [median (IQR)]	11 (9, 14)
GPT (U/L) [median (IQR)]	8 (6, 11)
ALP (U/L) [median (IQR)]	216 (161, 277)
γ-GTP (U/L) [median (IQR)]	28 (15, 54)
ChE (U/L) [median (IQR)]	213.2 ± 59.8
両腎容積 (mL) [median (IQR)]	4,422 (3,098, 6,787)
右腎容積 (mL) [median (IQR)]	2,213 (1,522, 3,290)
左腎容積 (mL) [median (IQR)]	2,190 (1,524, 3,390)
腎 TAE のマイクロコイル数 [mean ± SD]	40.1 ± 12.3
両腎嚢胞内血腫容積 (mL) [median (IQR)]	97.3 (36.6, 261.7)
右腎嚢胞内血腫容積 (mL) [median (IQR)]	50.8 (14.6, 127.5)
左腎嚢胞内血腫容積 (mL) [median (IQR)]	49.0 (17.6, 120.7)

SD : 標準偏差, IQR : 四分位範囲 (25%–75%)

量・多変量解析で分析した。説明変数として、腎 TAE 時年齢、性別、透析方法、透析期間、BMI、収縮期血圧、喫煙、内服薬（抗血小板剤、降圧薬）、既往歴（心血管疾患、脳血管疾患、脳動脈瘤、精神疾患、悪性腫瘍、糖尿病）、血液検査（Hb, TP, Alb, CRP, GOT, ALP, γ -GTP, ChE）、腎容積を設定した。また、腎嚢胞内血腫容積に関係する因子を因子分析で解析した。

結果

199 人の患者を解析した。男性 107 人、女性 92 人、年齢 59.1 ± 8.6 歳（表 1）。

両腎の腎嚢胞内血腫容積の合計は、中央値 97.3 mL、四分位 36.6~261.7 mL で、少なくとも片腎に腎嚢胞内血腫が全く認められない患者は 4 人しかいなかった。

両腎容積に影響する因子の単変量解析では、性別、身長、体重、BMI、収縮期血圧、抗血小板薬、腎 TAE に用いたマイクロコイル数、腎嚢胞内血腫容積が有意な因子であった（表 2）。多変量解析では、体重、腎嚢胞内血腫容積が有意な因子であった。腎嚢胞内血腫容積

は、弱い相関であるが、腎容積に有意に正の相関を示した ($r=0.15$, $p=0.0325$) (図 1)。

腎嚢胞内血腫容積に影響する因子の単変量解析では、年齢、腎 TAE に用いたマイクロコイル数、両腎容積、身長、BMI、喫煙、糖尿病が、有意な因子であった（表 3）。腎嚢胞内血腫容積は、若年ほど有意に多く認められた ($r=0.32$, $p<0.0001$) (図 2)。腎嚢胞内血腫容積に影響する因子の多変量解析では、年齢、両腎容積、BMI、喫煙、血清 ALP 値が有意な因子であった。

腎 TAE に用いたマイクロコイル数に影響する因子を単変量解析で解析すると、性別、年齢、両腎容積、腎嚢胞内血腫容積、透析期間、体重、身長、BMI、血清 CRP 値は、有意な因子であった（表 4）。年齢は、有意にマイクロコイル数に相関した ($r=0.25$, $p=0.0004$) (図 3)。腎 TAE に用いたマイクロコイル数に影響する因子を多変量解析で解析すると、性別、年齢、両腎容積、腎嚢胞内血腫容積、透析期間が有意な因子であった。

腎嚢胞内血腫容積に影響する因子の因子分析を行う

表 2 ADPKD の両腎容積に影響する因子の単変量・多変量解析

	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		
年齢 (/1 year)	-0.003	-0.011	0.006	0.5742				
性別 (男性)	0.364	0.221	0.507	<.0001				
透析スタイル (CAPD)	-0.028	-0.413	0.358	0.888				
透析期間 (/1 月)	0.000	-0.001	0.001	0.9818				
身長	0.025	0.017	0.033	<.0001				
体重	0.024	0.018	0.030	<.0001	0.024	0.017	0.030	
BMI	0.060	0.035	0.085	<.0001				
収縮期血圧 (/1 mmHg)	0.005	0.000	0.009	0.0495	0.004	0.000	0.007	
喫煙	0.012	-0.154	0.179	0.8843				
降圧療法	0.059	-0.147	0.265	0.5759				
抗血小板薬	0.203	0.002	0.405	0.0481	0.139	-0.038	0.316	
心血管疾患	0.028	-0.209	0.265	0.8156				
脳血管疾患	0.091	-0.115	0.297	0.3837				
脳動脈瘤	-0.063	-0.287	0.161	0.5799				
精神疾患	-0.148	-0.769	0.473	0.6397				
悪性腫瘍	-0.072	-0.313	0.169	0.5558				
糖尿病	-0.578	-1.194	0.037	0.0655				
Hb (g/dL)	0.014	-0.041	0.069	0.6124				
TP (g/dL)	-0.010	-0.146	0.126	0.8847				
Alb (g/dL)	0.088	-0.120	0.295	0.4056				
Log (CRP [mg/dL])	0.015	-0.049	0.080	0.6434				
Log (GOT [U/L])	0.095	-0.081	0.271	0.2883				
Log (GPT [U/L])	-0.028	-0.179	0.123	0.7115				
Log (ALP [U/L])	-0.109	-0.269	0.051	0.1807				
Log (γ -GTP [U/L])	-0.010	-0.102	0.081	0.8228				
ChE [U/L]	-0.001	-0.002	0.001	0.3298				
腎 TAE のマイクロコイル数 (/1)	0.020	0.015	0.025	<.0001				
Log (腎嚢胞内血腫容積 [mL])	0.058	0.005	0.111	0.0325	0.064	0.018	0.111	

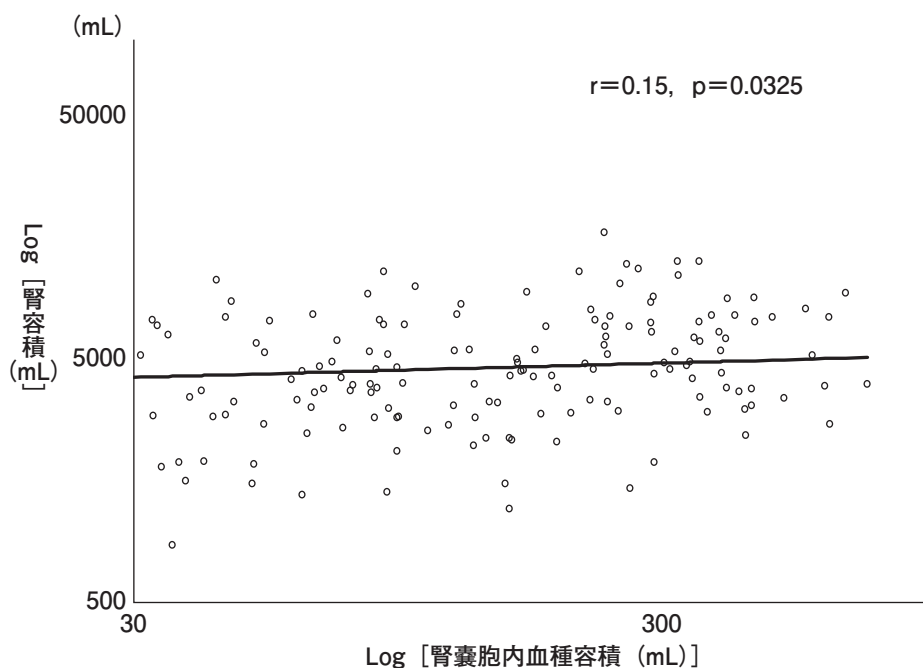


図1 腎嚢胞内血種容積と腎容積の関係

表3 ADPKD 患者の腎嚢胞内血種容積に影響する因子の単変量・多変量解析

	単変量解析			多変量解析*		
	相関係数	95% CI	p value	相関係数	95% CI	p value
年齢 (/1 year)	-0.053	-0.075 -0.031	<.0001	-0.052	-0.073 -0.031	<.0001
性別 (Male)	-0.027	-0.424 0.370	0.8932			
透析方法 (CAPD)	-0.072	-1.080 0.936	0.8883			
透析期間 (/1年)	-0.001	-0.004 0.002	0.6469			
身長	0.024	0.002 0.046	0.0363			
体重	-0.004	-0.023 0.014	0.6408			
BMI	-0.077	-0.144 -0.009	0.026	-0.107	-0.172 -0.042	0.0013
収縮期血圧 (/1 mmHg)	0.006	-0.006 0.018	0.3125			
喫煙	-0.429	-0.856 -0.001	0.0496	-0.429	-0.815 -0.044	0.0292
降圧薬	0.148	-0.390 0.687	0.5877			
抗血小板薬	-0.316	-0.846 0.215	0.2416			
心血管疾患	-0.175	-0.794 0.444	0.5776			
脳血管疾患	-0.445	-0.980 0.090	0.1024	-0.477	-0.965 0.011	0.0554
脳動脈瘤	-0.123	-0.710 0.463	0.6786			
精神疾患	-0.155	-1.780 1.469	0.8507			
悪性腫瘍	-0.136	-0.767 0.495	0.6719			
糖尿病	-1.732	-3.343 -0.122	0.0351			
血液検査						
Hb (g/dL)	-0.018	-0.162 0.127	0.8105			
TP (g/dL)	-0.094	-0.450 0.261	0.6014			
Alb (g/dL)	-0.095	-0.639 0.448	0.7299			
Log (CRP [mg/dL])	0.091	-0.101 0.284	0.3482			
Log (GOT [U/L])	0.223	-0.237 0.684	0.3396			
Log (GPT [U/L])	0.052	-0.342 0.447	0.7933			
Log (ALP [U/L])	0.392	-0.025 0.809	0.0652	0.503	0.121 0.886	0.0102
Log (γ-GTP [U/L])	0.005	-0.236 0.246	0.9657			
ChE [U/L]	-0.002	-0.007 0.002	0.3381			
マイクログロブリン数 (/1)	0.026	0.010 0.042	0.0012			
Log (両腎容積 [mL])	0.396	0.033 0.759	0.0325	0.616	0.269 0.964	0.0006

* 逐次変数増減法にて因子を選択.

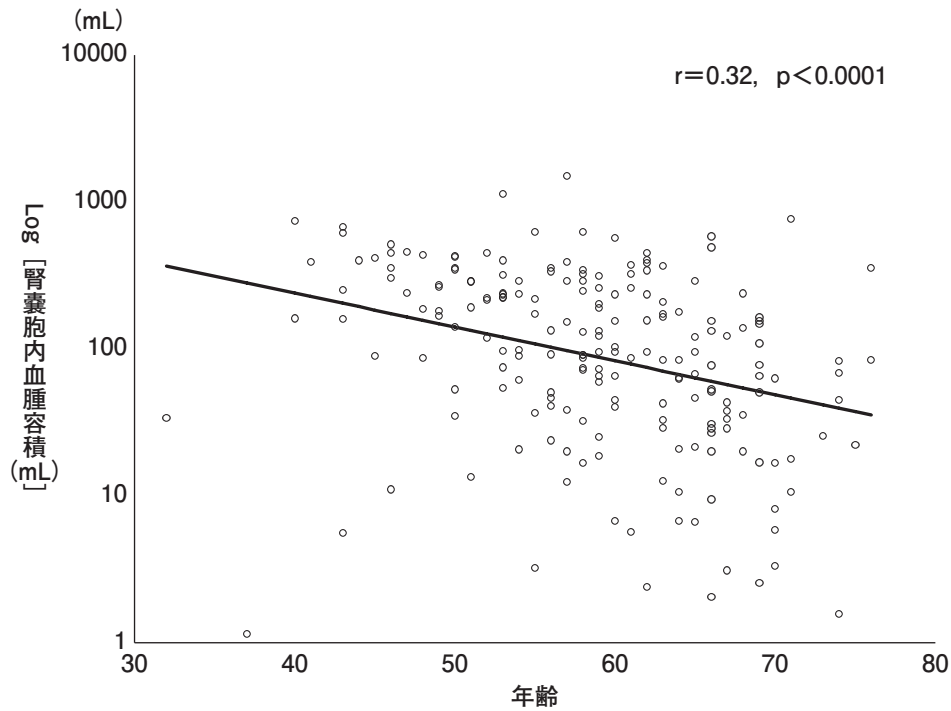


図2 腎嚢胞内血腫容積と年齢との関係

表4 腎TAEに用いたマイクロコイル数に影響する因子の単変量・多変量解析

	単変量解析			多変量解析*		
	相関係数	95% CI	p value	Regression coefficient	95% CI	p value
性別 (男性)	7.833	4.545 11.121	<.0001	6.024	3.042 9.005	<.0001
年齢 (/1 歳)	-0.357	-0.551 -0.163	0.0004	-0.204	-0.378 -0.031	0.0213
透析方法 (CAPD)	2.271	-6.524 11.066	0.6112			
透析期間 (/1 カ月)	-0.054	-0.081 -0.027	<.0001	-0.054	-0.077 -0.031	<.0001
身長	0.557	0.375 0.739	<.0001			
体重	0.426	0.274 0.578	<.0001			
BMI	0.776	0.189 1.362	0.0098			
収縮期血圧 (/1 mmHg)	0.008	-0.097 0.112	0.8836			
喫煙	-0.267	-4.036 3.501	0.8889			
降圧治療	2.802	-1.887 7.492	0.2401			
抗血小板治療	1.005	-3.641 5.652	0.6700			
心血管疾患	-4.750	-10.116 0.616	0.0824			
脳血管疾患	0.475	-4.231 5.180	0.8425			
脳動脈瘤	-3.085	-8.194 2.024	0.2352			
精神疾患	-0.410	-14.597 13.778	0.9546			
悪性腫瘍	-1.817	-7.324 3.691	0.5161			
糖尿病	-6.484	-20.519 7.551	0.3633			
血液検査						
Hb (g/dL)	-0.068	-1.328 1.192	0.9152			
TP (g/dL)	2.201	-0.892 5.294	0.1622			
Alb (g/dL)	-2.843	-7.575 1.889	0.2375			
Log (CRP [mg/dL])	2.125	0.365 3.885	0.0184			
Log (GOT [U/L])	0.002	-4.027 4.031	0.9992			
Log (GPT [U/L])	0.150	-3.294 3.594	0.9317			
Log (ALP [U/L])	0.644	-3.026 4.315	0.7296			
Log (γ -GTP [U/L])	0.777	-1.253 2.806	0.4511			
ChE [U/L]	0.009	-0.029 0.048	0.6331			
Log (両腎容積 [mL])	10.431	7.578 13.284	<.0001	7.995	5.235 10.756	<.0001
Log (血腫容積 [mL])	1.987	0.792 3.182	0.0012	1.059	0.009 2.109	0.0481

* 逐次変数増減法にて因子を選択.

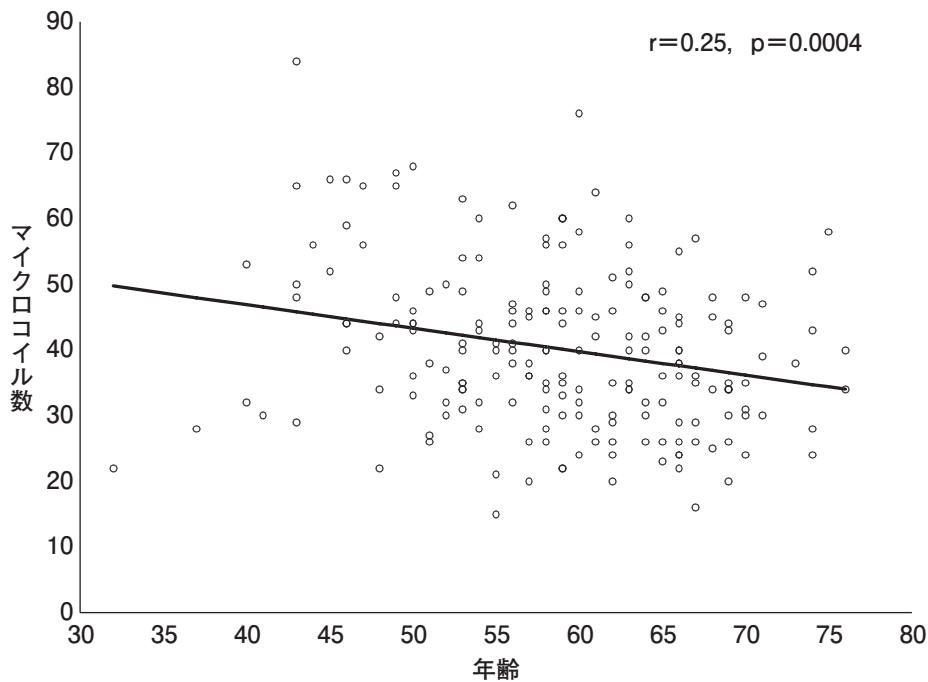


図3 腎TAEのマイクロコイル数と年齢の関係

表5 腎嚢胞内血腫容積, マイクロコイル数に影響する因子の因子分析

因子構造 (相関係数)	因子構造 (相関係数)	
	Factor 1	Factor 2
Log (腎嚢胞内血腫容積)	-0.024	0.667
マイクロコイル数	0.492	0.656
年齢	-0.093	-0.678
Log (両腎容積)	0.618	0.334
性別 (男性)	0.768	0.054
体重	0.929	0.144
身長	0.781	0.362
BMI	0.648	-0.095
透析期間 (月)	0.009	-0.502
喫煙 (Never 0, past 1, current 2)	0.432	-0.118

と、男性、体重、身長、BMIは、Factor 1に正に相関する有意な因子であった。Factor 1は、体格に関する因子と考えられた。腎嚢胞内血腫容積、マイクロコイル数は、Factor 2に正に相関する因子で、年齢、透析期間は、Factor 2に負に相関する因子であった(表5)。

腎TAEに用いたマイクロコイル数は、腎動脈内腔容積を反映していると考えられ、太く長く発達した腎動脈を有する若年の透析患者ほど腎嚢胞内血腫容積が多いと考えられた。

考 察

この研究により、我々の予想通り、腎嚢胞出血は両腎容積に相関し、若年のADPKD患者で多いことが判明した。腎嚢胞出血が起きることが、ADPKDの進行を促進していると考えられる。今まではADPKDの進行は腎嚢胞液の産生や嚢胞上皮細胞の増生が腎嚢胞容積増大の主因であるとされていたが、腎嚢胞出血という新しい要因が腎嚢胞増大の原因となることが示された。また、腎嚢胞出血量は腎動脈血管内腔容積とも相関することが示された。腎嚢胞出血の原因やメカニズムは不明であるが、腎嚢胞出血は、腎動脈の発達とも影響し合いながら起きている可能性が示唆された。腎嚢胞出血は、遺伝的な要因よりも環境因子により強く影響される可能性があり、ADPKDの進行に環境因子の影響が予想以上に大きい可能性がある。従って、腎嚢胞出血を起こし易くする環境因子を抑制することで、ADPKDの疾患進行性を遅くできる可能性がある。嚢胞出血を起こし易くする因子としては、高血圧や過激な運動、腎への外的な力、血液の凝固異常などが考えられる。実際に、厳格な血圧管理(BP<110/75 mmHg)が早期のADPKDの疾患進行速度を遅くすることに有効であるとされているが²⁾、厳格な血圧管理が腎嚢胞出血のリスクを減らすことが関係している可能性がある。腎嚢胞出血を惹起しうる激しい運動は避

けるべきかもしれないが、ADPKD 患者の運動制限については、今後、検証が必要である。また、ADPKD 患者への抗血小板薬や抗凝固薬の投与についても、今後、検証が必要である。今回の研究では、我々の予想に反して、高血圧が腎嚢胞内血腫容積の有意な因子とはならなかった。年齢で4群に分けても、若年群と高齢群で、血圧の値や、降圧薬を内服している患者の割合に有意差が無かった。この結果は、高血圧という環境因子よりも、血管脆弱性などの組織学的な易出血性が重要であることを示唆している可能性がある。この疑問については、今後さらに研究が必要である。

結 論

本研究により、腎嚢胞出血が腎動脈内腔容積の大きい若年 ADPKD 患者に有意に多いことが判明した。腎嚢胞出血は ADPKD 進行の促進因子であると考えられ、腎嚢胞出血を介した ADPKD の新たな進行メカニ

ズムの解明と進行抑制のための治療の開発が、今後重要である。

平成 30 年度日本透析医会公募研究助成により得られた本研究成果は、原著論文として英文雑誌に投稿中であり、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Riyahi S, Dev H, Blumenfeld JD, et al. : Hemorrhagic Cysts and Other MR Biomarkers for Predicting Renal Dysfunction Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Magn Reson Imaging* 2021; 53 : 564-576.
- 2) Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. : Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371 : 2255-2266.