

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

肝嚢胞—QOL への影響とその対策

Liver cysts : influence of liver cysts on the quality of life and the treatment for liver cysts

武藤 智

Satoru MUTO

はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は最も頻度が高い遺伝性腎疾患であり、責任遺伝子として *PKD1* および *PKD2* が知られている。本疾患は、周囲の腎実質組織を徐々に障害する多発性腎嚢胞の進行性の増大を特徴とし、結果として腎腫大をきたし、患者の約半数は 70 歳代に終末期腎不全となる。多くの ADPKD 患者では腎機能低下が進行し末期腎不全に至るまでは無症状で経過し、合併症がなければ QOL (quality of life) は保たれる。肝臓は腎臓に次いで嚢胞の好発部位である。ADPKD に肝嚢胞は 70~80% と高率に合併するが、臨床的に問題となることは比較的少ない(3%)¹⁾。肝嚢胞容量は個人差が大きく、巨大肝嚢胞は女性に多いのが特徴である²⁾。特に巨大肝嚢胞を有する患者では、腹部腫大、食欲低下、ボディイメージの変化などによる肉体的苦痛のみならず、精神的苦痛も大きい。最近さまざまな新規薬物の臨床試験が進められているが、そのうち肝嚢胞を標的とした臨床研究では QOL の改善を伴っていることが報告されたことから、巨大肝嚢胞患者に対しても、適切な治療介入によって悪化した QOL を改善させることができる可能性が示唆された。

多くの患者、その家族および主治医が巨大肝嚢胞が原因である QOL 低下を目の当たりにしている。しかし、現在まで ADPKD 患者における肝嚢胞腫大の QOL に対する影響を検討した報告がないため、そのような患者がどのくらい存在し、どのくらいの期間、どの程度 QOL が低下するのか、肝嚢胞の巨大化がどのように関与しているのかなど不明な点が多い。

本稿では肝嚢胞の QOL への影響とその対策について概説する。

肝嚢胞の特徴

肝臓は腎臓に次いで ADPKD の嚢胞好発部位である。ADPKD における肝嚢胞の頻度は、20 歳代で 10~25%、60 歳代で 75~80% といわれ、若年期には腎嚢胞同様に肝嚢胞が著明であることは少なく、年齢とともにその数と容積が増加する²⁾。Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) 研究に参加した 230 例の MRI による検討では、肝嚢胞の頻度は 87% (190 例) であり、年齢別では 15~24 歳の 58%、25~34 歳の 85%、35~46 歳の 94% であった³⁾。全体では男女差は認められなかった(男性 79% vs. 女性 85%) が、肝嚢胞 1 個当たりの平均容積は男性の 1.94 mL に対して女性で 5.27 mL であった²⁾。15~24 歳で男女差はなく、高齢になるほどその差は広がっていた。これには 25~34 歳の間に経口避妊薬の使用ならびに妊娠が関与していることが推察されている。実際に経産婦のほうが肝嚢胞の増大は顕著な傾向があり、また、閉経後のエストロゲン治療が肝嚢胞の増大に関与していると報告されている^{4,5)}。そのため、肝嚢胞が大きい嚢胞腎患者ではエストロゲン製剤を用いることをできるだけ避けたほうがよい。嚢胞の局在は右葉もしくは左葉に限局したり、両葉ともに形成するなどさまざまなパターンを認める。また、比較的大きな嚢胞が少数認められる場合、小さい嚢胞が多発する場合など、嚢胞形成には個々の症例による差異が大きい。進行すると肝臓全体に嚢胞を認めるようになる(図 1)。

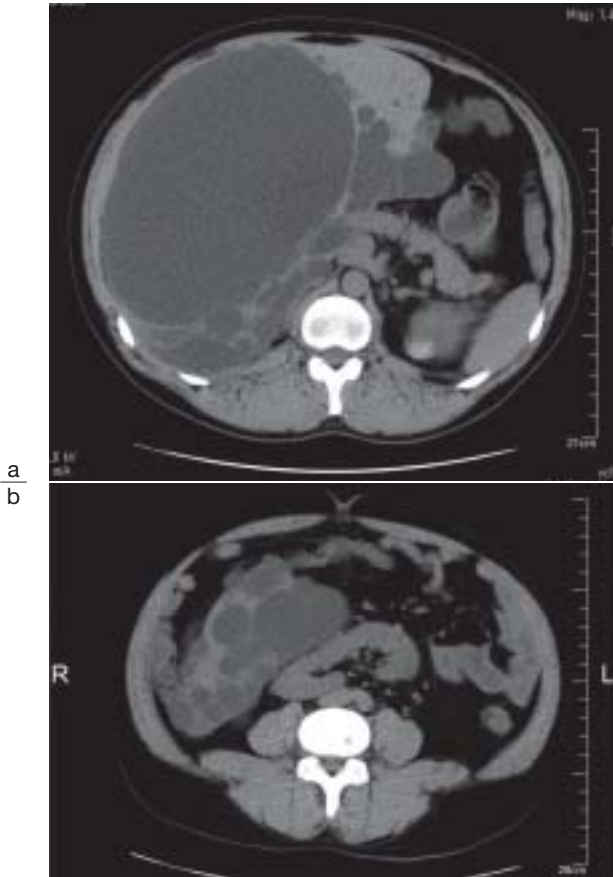


図 1 巨大肝嚢胞

- a : 36 歳, 男性, 肝に巨大な肝嚢胞を認める。
 b : 巨大肝嚢胞による肝の腫大で右腎は正中に圧迫変位している。

肝嚢胞形成機序

肝嚢胞は肝内胆管の嚢胞形成により発生する。その機序としては胆管上皮細胞の増殖および嚢胞内液の貯留が知られている¹⁾。Ductal plate は肝内胆管発達のための解剖学的なテンプレートであり、この発生異常(ductal plate malformation)が肝嚢胞発生の主要な原因という説がある⁶⁾。また、多くの嚢胞は胆管過誤腫(von Meyenburg complexes)からの異常な導管が拡張することによって発生する^{7,8)}という説もある。さらに、胆管上皮細胞は肝臓で唯一繊毛を有する細胞である。一次繊毛は機械感覚性細胞小器官であり、胆汁の流れにより屈曲することで細胞内の cAMP や Ca^{2+} 濃度を調節する。一次繊毛は胆汁の浸透圧や組成のセンサーでもある^{9,10)}。尿管上皮細胞と同様に、胆管上皮細胞でも一次繊毛上の polycystin の異常が細胞増殖や嚢胞形成にかかわっていることが明らかにされた¹¹⁾。モデル動物や ADPKD 症例の肝嚢胞上皮細胞電顕所見より、嚢胞が大き

くなるほど一次繊毛が少なくなり短くなっていることが見出された¹²⁾。しかし、その正確な発生メカニズムはまだまだ解明の途中である。

肝嚢胞による特徴的な症状ならびに検査所見

肝嚢胞は通常無症状であるが、嚢胞感染、嚢胞出血、嚢胞破裂のために急性の腹痛・背部痛の原因となることがある。肝機能障害を起こすことは非常に稀であるが、肝嚢胞が大きくなると圧迫症状が出現する¹³⁾。肝嚢胞は正常肝臓の 10 倍の大きさにまで増大し、隣接する胸腹部の臓器を圧迫することがある³⁾。この場合は腹部膨満が著しく、上腹部痛、横隔膜挙上による頻呼吸、早期満腹感、逆流性食道炎症状(嘔気・嘔吐)、消化管通過障害による栄養障害の進行など日常生活活動(activities of daily living : ADL)の低下がみられたり^{7,14)}、下大静脈や門脈系の循環障害や、胆道・門脈系圧迫により門脈圧亢進症や黄疸など肝障害が進行したりすることがある。特に肝左葉に嚢胞が多発する際には消化管通過障害をきたす傾向が強い。典型的な場合は、服のサイズが大きくなり、足を見ることや足の爪を切ること、かがむことができなくなる。また、腹壁ヘルニアを起こすこともあり QOL が著しく損なわれる場合も少なくない。

肝嚢胞に特徴的な検査所見はないが³⁾、 γ -GTP の上昇が 51%、ALP の上昇が 17%の肝嚢胞患者で認められ、胆管上皮細胞の活性化を反映していると考えられている。また、腫瘍マーカーの一つである CA19-9 の上昇が 45%に認められる。CA19-9 は嚢胞上皮で産生されるため、嚢胞液の CA19-9 濃度も高い。さらに CA-125, CEA, AFP もわずかに上昇することがある。

肝嚢胞の QOL に対する影響

前述したように、肝嚢胞は通常無症状であるが、嚢胞感染、嚢胞出血、嚢胞破裂のために腹痛・背部痛の原因となることがある。また肝嚢胞が巨大化すると圧迫症状が強くなり、腹圧の上昇から臍ヘルニアも加わり(図 2)、著しく患者の QOL を低下させる。しかし、ADPKD 患者の QOL についての報告はきわめて乏しい。観察研究では、16 例の腎代替療法施行症例を含んだ 22 例の ADPKD 症例にオリジナルの調査票を用いた報告があるのみである¹⁵⁾。つまり、ADPKD 症例の巨大肝嚢胞が QOL を具体的にどのように損なうかは全く不明である。そこで厚生労働科学研究費補



図 2

巨大肝嚢胞により腹部膨満が著明である。腹圧の上昇により臍ヘルニアも併発している。

助金難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班多発性嚢胞腎分科会では、今年度から「ADPKD 患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」を開始した。巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を調査することを目的として、3 年後までの QOL 調査と肝および肝嚢胞容積を比較検討する。

後に述べるように、最近ではソマトスタチンが肝嚢胞に有効ではないかと考えられているが、投与の副次的エンドポイントに QOL を測定している報告がある。長時間作用合成安定型ソマトスタチン・アナログであるランレオチドとプラセボを用いて、欧州で行われた多施設無作為化比較試験では、健康関連 QOL (study forum 36 : SF-36) と消化器症状、腹痛、胸やけ、食欲低下を評価している¹⁶⁾。この試験では、ランレオチド投与群で健康認識が有意に改善した ($p < 0.01$) が、他の項目にプラセボ群との間に有意差はなかった。また、長時間作用合成安定型ソマトスタチン・アナログであるオクトレオチド投与群 28 例と、プラセボコントロール群 14 例の治療開始 1 年後の SF-36 を用いての比較では¹⁷⁾、日常役割機能のみがオクトレオチド治療前後で改善したが、その他の指標に変化を認めず、プラセボコントロール群とも差を認めなかった。

肝嚢胞の治療

巨大肝嚢胞に対しては、早期からの専門医受診が推奨される。嚢胞ドレナージ術、嚢胞液吸引と硬化剤注入療法、肝動脈塞栓術、(腹腔鏡下あるいは外科的)肝嚢胞開窓術、

肝部分切除術、肝移植術などの外科的治療が従来行われてきたが、最近では新規の治療薬が期待されている。

1. 肝動脈塞栓術

肝嚢胞集簇部位では血管造影で門脈枝の伴走のない肝動脈がみられ、この部位の血管に対しては金属コイル (micro-coil) あるいはエタノールを用いて塞栓術が行われている^{18,19)}。肝嚢胞が散在している場合より集簇している場合が良い適応である。逆に、多量の腹水貯留症例や嚢胞の集簇性のない症例では効果が乏しく、肝不全症例 (総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上) では急激に肝不全が進行するため注意が必要である。そのため、比較的早期に行う治療と考えられる。嚢胞縮小効果は腎臓に塞栓術を行う場合に比べて乏しいが、部分的な縮小効果は得られている。

2. 肝嚢胞開窓術・肝切除術

胃が圧迫されて食事が摂れない場合などの腹部圧迫症状がある場合や胆管が圧迫されることが予想される場合に、肝嚢胞開窓術、肝切除術の適応となる^{20,21)}。腹部圧迫症状がある場合は肝切除の適応となるが、von Meyenburg complex (胆管過誤腫) で主要な肝内胆管が圧迫されたり、肝実質が減少して黄疸を呈する前に、手術可能かどうか専門の外科医に紹介すべきである。

3. 肝移植

肝嚢胞に対して根本的な治療となりうる²¹⁾。脳死、生体移植のいずれも適応となるが、前者ではドナー不足、後者では遺伝性が問題となる。他の肝疾患と異なり肝不全兆候は移植適応基準にならず、出血、反復性感染や肝腫大による症状 (腹痛、歩行困難、大血管の圧迫、食事摂取不良、呼吸困難) を基に日常生活活動 (ADL) を総合的に判断して適応が決定される。移植施設への紹介が時期を失うことが多いため、経時的な内科-移植外科連携による ADL ならびに (皮下脂肪量・筋肉量・骨密度測定などによる) 栄養状態の把握が至適移植時期決定につながる。

手術は、腫大した肝臓の摘出に難渋することが多い。肝動脈塞栓術などの先行する治療が肝周囲の強固な癒着を招来し、移植手術をさらに難しくする可能性がある。移植後生存率は脳死、生体移植とも 65~100% である^{13,22,23)}。術後の免疫抑制薬により腎障害が進行する可能性がある。術前から腎不全を合併している例では、脳死ドナーによる肝腎同時移植が最善の治療法となる。

4. ソマトスタチン

ソマトスタチンは、視床下部で成長ホルモン分泌を抑制するホルモンとして発見されたが、中枢神経、消化管などに広く分布する。ヒトの腎臓、肝臓にもソマトスタチン受

容体が豊富に存在する。ソマトスタチンはソマトスタチン受容体に結合し、cAMP(cyclic adenosine 3',5'-monophosphate)の産生を抑制するため、ADPKDの治療薬としての可能性が示唆されている。特に、ソマトスタチン受容体はバソプレシン受容体と異なり肝臓にも存在するため、ソマトスタチン・アナログはADPKDの肝嚢胞に対する治療薬として大いに期待されている。またソマトスタチンは、膵臓からのセクレチン分泌抑制²⁴⁾、セクレチンに誘導されるcAMP産生抑制や胆管上皮細胞への分泌低下^{25~27)}、IGF-1(insulin-like growth factor)、VEGF(vascular endothelial growth factor)などの成長因子発現抑制により嚢胞の増大を抑制する。

長時間作用合成安定型ソマトスタチン・アナログであるオクトレオチドは、消化管ホルモン産生腫瘍や先端巨大症に対する保険適用薬剤である。Ruggentiらは、ADPKDに下垂体腺腫を合併した患者にオクトレオチドを約2年間投与した結果、嚢胞の大きさに変化が認められなかったことを観察した²⁸⁾。さらに6カ月間の無作為化クロスオーバー試験で、腎容積の増加率においてプラセボ群に比べてソマトスタチン投与群が有意に低下していたことを報告した²⁸⁾。また、2例の重症多発性嚢胞肝を合併したADPKD患者にオクトレオチドを投与し、1例は肝臓容積が112日で38.3%減少(4,609 mL→2,843 mL)、もう1例は230日で14.9%減少(8,232 mL→7,004 mL)したことも報告された¹⁴⁾。

これらの結果を踏まえて、海外では多発性嚢胞肝ならびに多発性嚢胞腎に対するオクトレオチドの効果を検証する臨床試験が行われた。短期間で少人数を対象にした臨床研究では、肝臓の嚢胞はプラセボ群で0.92±8.33%増加したのに対し、オクトレオチド投与群は4.95±6.77%の縮小が得られた(p=0.048)¹⁷⁾。責任遺伝子によって効果の差はないが、初期肝嚢胞容積が大きいほどより縮小率も高い¹⁷⁾。また腎嚢胞容積は、プラセボ群で8.61±10.07%の増加に対してオクトレオチド投与群では0.25±7.53%の増加と、容積増大を抑制することが示された(p=0.045)¹⁷⁾。しかし、血清はプラセボ群の5.6%上昇に対してオクトレオチド投与群では3.5%の上昇(p=0.56)、糸球体濾過値(glomerular filtration rate: GFR)はプラセボ群の7.2%減少に対してオクトレオチド投与群では5.1%の減少(p=0.98)と、いずれも有意差を認めなかった¹⁷⁾。

長時間作用合成安定型ソマトスタチン・アナログであるランレオチド120 mg(27例)とプラセボ(27例)を用いて、欧州で行われた多施設無作為化比較試験では、プラセボ群

での1.6%増大に対して、6カ月間のランレオチド投与で肝容積が2.9%縮小した(p<0.01)¹⁶⁾。ランレオチド投与群の85%の症例で肝容積が縮小し、初期肝嚢胞容積が大きいほど縮小効果が高かった(r=-0.42, p=0.032)。この試験では、腎容積もプラセボ群が3.4%の増大に対してランレオチド投与群では1.5%縮小と、有意な(p=0.02)効果を認めた。

おわりに

ADPKDの肝嚢胞は女性に多く、ボディイメージを著しく損なうことも少なくない。たとえ末期腎不全に至ったとしてもADPKD患者の生命予後は良好であることから、患者のQOLを長期間にわたって低下させる可能性があり、ADPKD症例における肝嚢胞によるさまざまな影響と、それに対する対応を今後さらに充実させていく必要がある。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, van Pelt J, Nevens F. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 702-713.
2. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, King BF Jr, Wetzel LH, Kenney PJ, Brummer ME, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 64-69.
3. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 2223-2230.
4. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11: 1033-1037.
5. Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, Bronner T, Showalter R, Everson GT. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997;

- 26 : 1282-1286.
6. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders-part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 3 : 80-89.
 7. Qian Q, Li A, King BF, Kamath PS, Lager DJ, Huston J 3rd, Shub C, Davila S, Somlo S, Torres VE. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003 ; 37 : 164-171.
 8. Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso N. The cholangiopathies : disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 1565-1577.
 9. Nichols MT, Gidey E, Matzakos T, Dahl R, Stiegmann G, Shah RJ, Grantham JJ, Fitz JG, Doctor RB. Secretion of cytokines and growth factors into autosomal dominant polycystic kidney disease liver cyst fluid. *Hepatology* 2004 ; 40 : 836-846.
 10. Praetorius HA, Spring KR. A physiological view of the primary cilium. *Annu Rev Physiol* 2005 ; 67 : 515-529.
 11. Torrice A, Cardinale V, Gatto M, Semeraro R, Napoli C, Onori P, Alpini G, Gaudio E, Alvaro D. Polycystins play a key role in the modulation of cholangiocyte proliferation. *Dig Liver Dis* 2009 ; 42 : 377-385.
 12. Masyuk AI, Masyuk TV, LaRusso NF. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. *Dev Dyn* 2008 ; 237 : 2007-2012.
 13. Everson GT, Taylor MRG, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology* 2004 ; 40 : 774-782.
 14. van Keimpema L, de Man RA, Drenth JP. Somatostatin analogues reduce liver volume in polycystic liver disease. *Gut* 2008 ; 57 : 1338-1339.
 15. Heiwe S, Bjuke M. "An evil heritage" : interview study of pain and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pain Manag Nurs* 2009 ; 10 : 134-141.
 16. Keimpema LV, Nevens F, Vanslebrouck R, Van Oijen MGH, Hoffmann AL, Dekker HM, De Man RA, Drenth JPH. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1661-1668.
 17. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, Glockner J, Holmes DR 3rd, Rossetti S, Harris PC, LaRusso NF, Torres VE. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1052-1061.
 18. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, Nomura K, Nakanishi S, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 744-752.
 19. Park HC, Kim CW, Ro H, Moon JY, Oh KH, Kim Y, Lee JS, Yin YH, Jae HJ, Chung JW, Ahn C, Hwang YH. Transcatheter arterial embolization therapy for a massive polycystic liver in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 : 57-61.
 20. Newman KD, Torres VE, Rakela J, Nagorney DM. Treatment of highly symptomatic polycystic liver disease : Preliminary experience with a combined hepatic resection-fenestration procedure. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 30-37.
 21. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease : a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 112-118.
 22. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, Gunson B, Koshiba T, Fourneau I, Mayer D, Buckels J, Mirza D, Roskams T, Elias E, Nevens F, Fevery J, McMaster P. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 238-245.
 23. Mekeel KL, Moss AA, Reddy KS, Douglas DD, Varghe HE, Carey EJ, Byrne TJ, Harrison ME, Rakela J, Mulligan DC. Living donor liver transplantation in polycystic liver disease. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 680-683.
 24. Gong AY, Tietz PS, Muff MA, Splinter PL, Huebert RC, Strowski MZ, Chen XM, LaRusso NF. Somatostatin stimulates ductal bile absorption and inhibits ductal bile secretion in mice via SSTR2 on cholangiocytes. *Am J Physiol* 2003 ; 284 : C1205-C1214.
 25. Tietz PS, Holman RT, Miller LJ, LaRusso NF. Isolation and characterization of rat cholangiocyte vesicles enriched in apical or basolateral plasma membrane domains. *Biochemistry* 1995 ; 34 : 15436-15443.
 26. Ferjoux G, Bousquet C, Cordelier P, Benali N, Lopez F, Rochaix P, Buscail L, Susini C. Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris* 2000 ; 94 : 205-210.
 27. Pyronnet S, Bousquet C, Najib S, Azar R, Laklai H, Susini C. Antitumor effects of somatostatin. *Mol Cell Endocrinol* 2008 ; 286 : 230-237.
 28. Ruggenenti P, Remuzzi A, Onendi P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Epstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 206-216.