

多発性嚢胞腎における腎動脈・肝動脈塞栓療法(TAE)の有用性と今後の展望

# ADPKD 患者の腫大腎に対する腎動脈塞栓療法

Transcatheter renal arterial embolization therapy on patients with polycystic kidney disease

諏訪部達也 乳原善文 高市憲明

Tatsuya SUWABE, Yoshifumi UBARA, and Kenmei TAKAICHI

## はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)とは、PKD 遺伝子変異により両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生増大し、腎臓以外のさまざまな臓器にも障害が生じる最も頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患である。本症患者で透析導入となる頻度は不明であるが、2011 年末には本邦での透析導入者の平均は 61 歳である。本邦で本症による透析患者数は 2005 年末には 8,031 人であったのに対し、2011 年末は 10,067 人にまで増加した。本症患者では、20 歳代では長径は 10~15 cm 大であるが、末期腎不全となった頃には長径 20~30 cm 大と腎臓全体も大きくなる。

腫大腎に対する従来の治療方法は、1) 超音波ガイド下で行う嚢胞穿刺と硬化剤注入、2) 腹腔鏡下での開窓術、3) 外科的腎摘除術、4) 腹腔鏡下腎摘除術、5) 腎摘除後腎移植術、が施行されてきた。外科的腎摘除術では術中出血量が多いことが報告されており、術後イレウス、腹壁癒痕ヘルニアなどの問題点が指摘されていた。

当院では 1996 年、転倒後左腎の嚢胞出血をきたした 47 歳男性に対して、止血目的でゼルフォームを用いて腎動脈塞栓術(TAE)を施行したところ、治療後腎出血が止まったのみならず、4 カ月後の CT では、出血前より腎臓の縮小が確認された。この症例の経験から、腎 TAE が腎容積縮小に有効な治療法になりうることを確信され、倫理委員会での承認の後、1997 年、腎腫大により腹部膨満が進行し食事摂取困難と重度の便秘を呈した血液透析 14 年目の 56 歳男性に対し、steel coil による腎 TAE が試みられた。その 2 年後に腎縮小のみならず全身状態の改善が得られ、他の 10 数例でも同様の結果が得られたことを確認し報告し

た<sup>1)</sup>。その後、多数例での成績が報告された<sup>2)</sup>頃より本治療法が一般的になり始めた。

## ADPKD に対する腎 TAE はいつから始まったか

腎 TAE が腫大腎を有する ADPKD の治療として有効であると最初に報告したのは Wallace ら(1976 年)であり、塞栓物質として steel coil が用いられた<sup>3)</sup>。本邦では 1979 年に同様の症例に対して行った Shoji らの報告がみられる<sup>4)</sup>。1980 年、Harley らは難治性腎出血をきたした ADPKD 患者に対して有効であったと報告<sup>5)</sup>。われわれが報告した同年の 1999 年、韓国の Hahn らにより、同様な症例に対して polyvinyl alcohol とマイクロコイルを用いた腎 TAE が報告された<sup>6)</sup>。このように、本治療法はすでに試みられていたが単発の報告で終わり、一般的な治療法としては外科的腎摘除術に取って替わるものとして認識されていなかった。

## 腎 TAE の効果機序は

本症患者に CT 検査を行うと腎臓は嚢胞の集簇にしか見えないが、血管造影検査では、細く長く伸びきり発達して分布する腎動脈分枝が認められる(図 1)。組織学的に見ても、嚢胞壁に著明に発達した血管が観察され、さらに腎動脈分枝の壁肥厚が特徴的である(図 2)。太くて伸展した動脈系の発達が腎嚢胞の増大を介して腎臓サイズ腫大に関与している可能性がある。そしてこの腎動脈分枝を塞栓すると嚢胞の縮小が得られることから、腎血管系と嚢胞の発達とは深い関係があり、血管内治療の有効性が示唆される。さらに塞栓部位により効果も違うことがわかった。当初、腎動脈本幹のみを太い steel coil にて塞栓したところ、効果の得られた症例もみられたが、効果が十分でない症例も

a|b

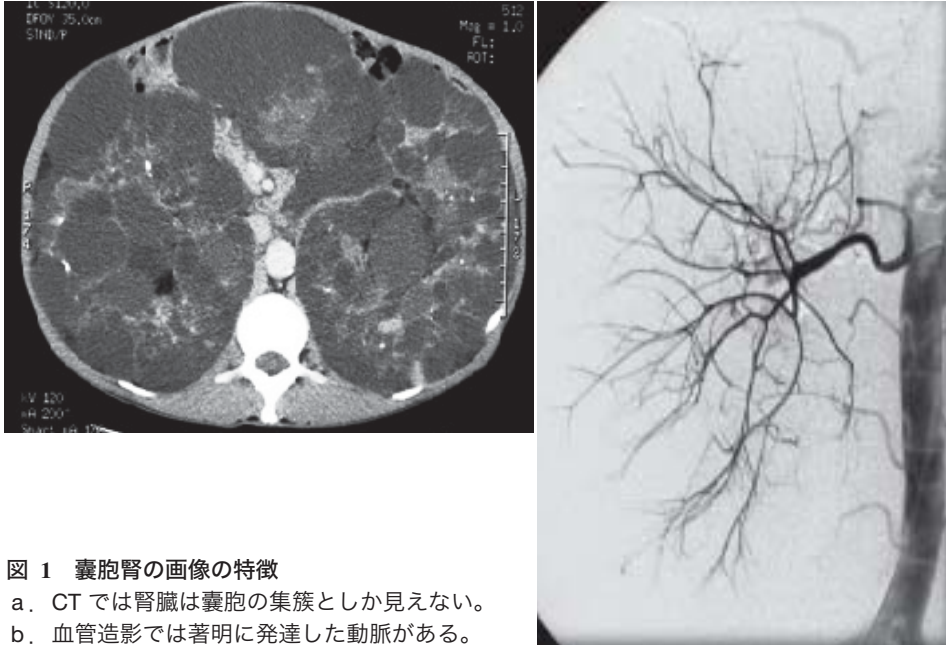


図 1 嚢胞腎の画像の特徴

- a. CT では腎臓は嚢胞の集簇としか見えない。  
b. 血管造影では著明に発達した動脈がある。

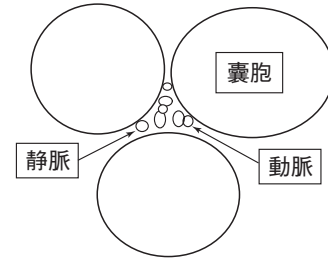
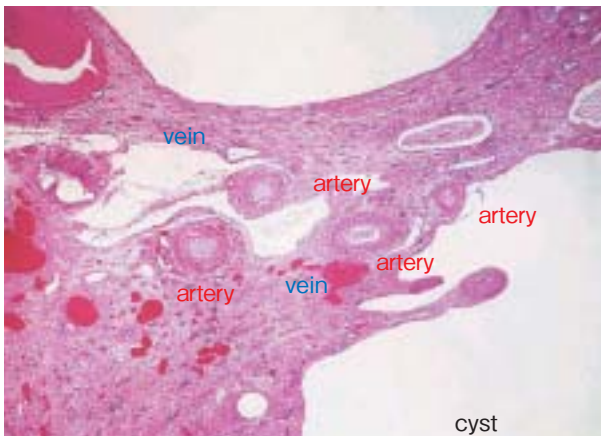


図 2 腎組織学的検索

狭い嚢胞間組織には、動脈や静脈が密集して存在している。嚢胞は豊富な血流で栄養されている。

あった。効果の弱い症例に対し *restudy* を行うと動脈分枝の再疎通が観察された(図 3)。そこで細くて長い platinum microcoil を用い、腎動脈末梢枝より近位部にかけて、ちょうど動脈分枝が microcoil で置き換わるように塞栓したところ、より高い効果が得られることが判明した(図 4)。特に 60 歳以下で動脈硬化がより軽度の症例では、末梢動脈より塞栓することで効果が得られることも判明した。また太い腎被膜動脈を残しておく、その領域において腎被膜下出血をきたすのみならず、腎被膜に近い領域の嚢胞の縮小傾向が弱いことも判明した(図 5)。このことから、腎臓の腎洞部に近い嚢胞は腎動脈本幹より分布する動脈分枝から栄養されるのに対し、腎臓周辺部の嚢胞は被膜動脈に依

存している可能性が示唆された。

### 腎 TAE の適応

1) 術後無尿になるため、基本的には透析患者で、尿量が 500 mL/日以下に減少した患者を原則とするが、自尿がそれ以上保たれている場合でも、腎腫大が高度で無尿になることを十分に理解し理解している患者においては、同意のもとに行う。

2) 尿量が維持されていて、透析には至らない症例が腎出血をきたした場合には適応になりうる。しかし、出血部位の責任分枝が同定できない場合のほうが多く、その場合

a|b|c

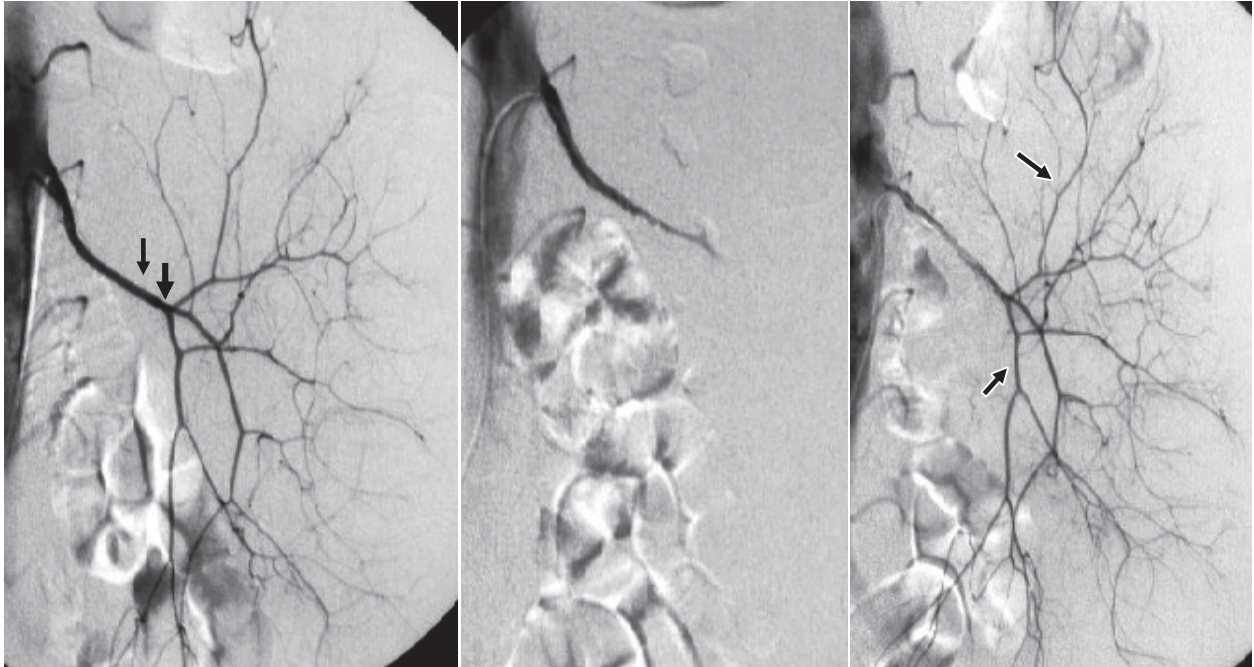


図 3 当初の腎 TAE の方法

a. TAE 前, b. TAE 直後, c. 6 カ月後

当初は腎動脈近位部をコイルで塞栓したが、最初の 12 例中 3 例の効果が不十分であった。Restudy を行うと再疎通像が著明であった。追加の治療を行うもやりにくい。



図 4 現在の腎 TAE 方法

a, b. 治療前, c. 治療後

末梢枝をマイクロコイルで置き換えるように塞栓することが効果的であり、近位部を残すことが、2 回目の手技をも考慮し必要であることが判明した。

には総合的に判断する。

●腎 TAE の適応にならない症例

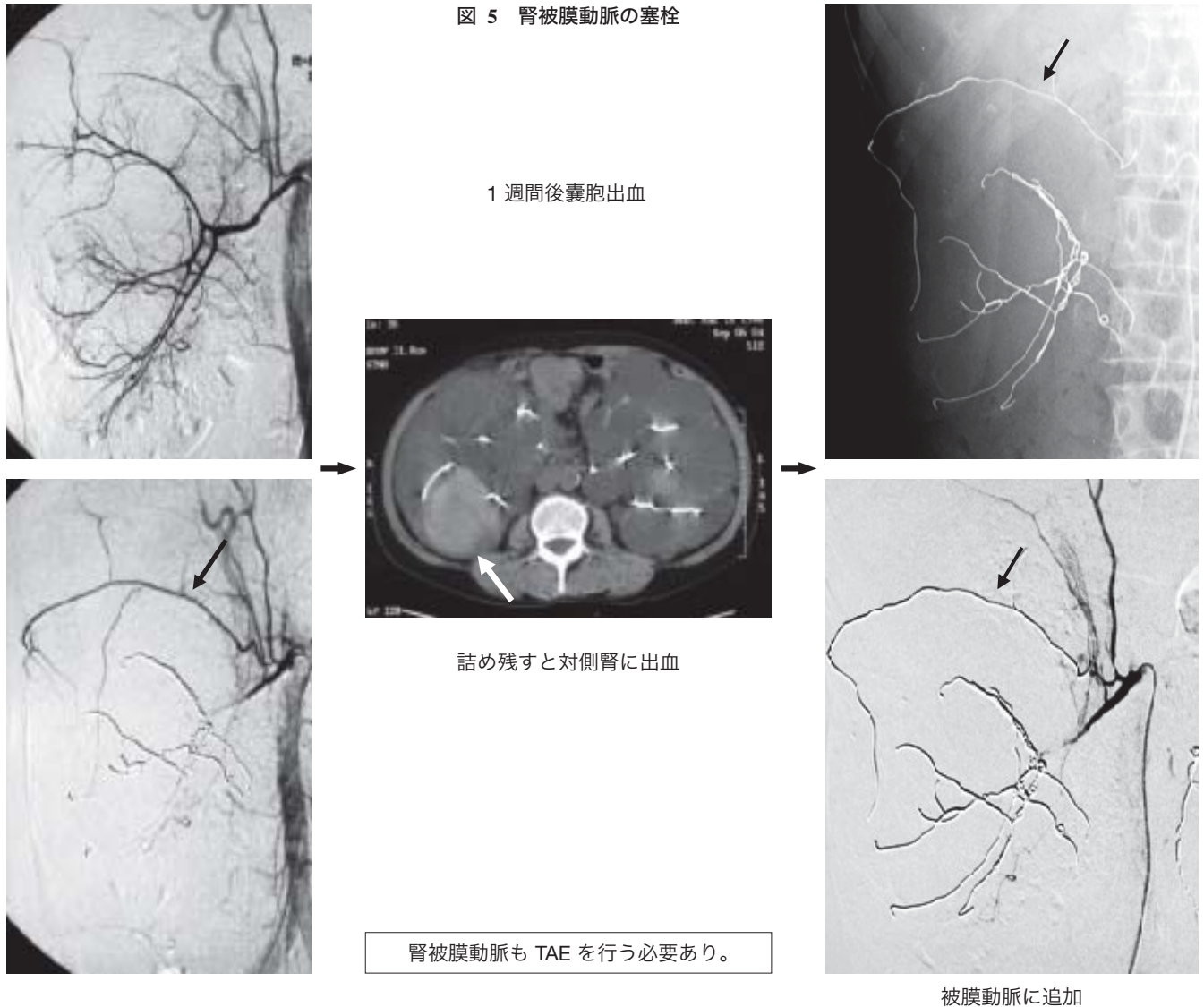
- 1) 大腿動脈の閉塞や狭小化，蛇行が強く，カテーテル操作が困難な症例
- 2) 活動性の嚢胞感染症のある症例

3) 腎癌以外の膀胱癌や尿管癌といった転移性腎腫瘍が疑われる症例

●片側腎のみの腎 TAE はどうか

片側腎のみに対して腎 TAE を行った場合に対側腎から出血した症例を経験したことより、基本的には両側同時に





腎 TAE を行うことが好ましいと考えられる。しかし、片側腎に腎出血した保存期腎不全患者に対して、残腎機能維持のため患側腎のみの腎 TAE を行う可能性がある。この場合、やはり対側腎への出血の可能性が高いことと、その後、追加の腎 TAE が必要になり結果として無尿になる可能性を説明しておく必要はある。

### 腎 TAE 後対策

#### 1. 疼痛対策

- 1) TAE 開始と同時に強い腹痛が生じ約 3 日間続く。
- 2) 術前に Th10-11 より硬膜外カテーテルを挿入し、TAE 開始と同時に硬膜外麻酔薬(アナペイン、フェンタニールなど)投与を始める。
- 3) 抗血小板薬の中止が困難または出血傾向が強く硬膜

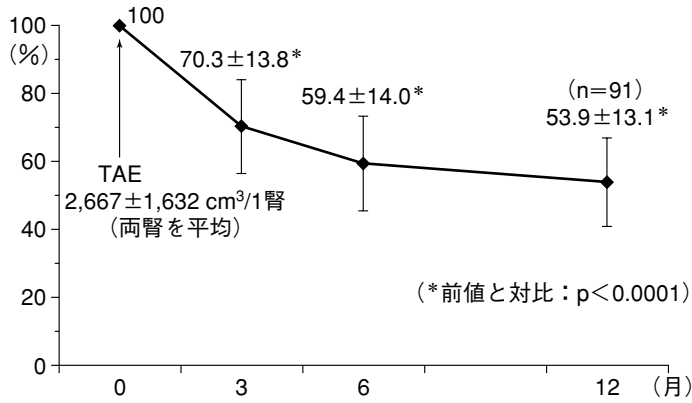
外麻酔が難しい場合→非ステロイド系解熱鎮痛薬(NSAIDs)や塩酸ペンタゾシン+塩酸ヒドロキシジンで対応する。

4) 疼痛に対して NSAIDs の過剰投与は胃十二指腸潰瘍とそれに伴う出血や穿孔をきたすことがあるので、PPI の併用が必要である。

5) 疼痛が 4 日以上続く場合、あるいは軽減した後再増悪した場合には、他の原因(消化管穿孔, 新規の腎出血など)を検討する。

#### 2. 発熱対策

- 1) TAE 終了後頃より 38°C 以上の発熱が始まり約 1 週間続く。微熱は 1 カ月程度続くこともある。発熱に対しては必要に応じて NSAIDs にて対応する。
- 2) 抗生物質は約 5 日間使うが、嚢胞感染の合併が疑われる場合にはさらに継続する。



腎サイズは (TAE後のサイズ/TAE前のサイズ×100) で計算。  
腎サイズは治療後有意に縮小した (p<0.0001)。

図 6 腎 TAE 後の腎容積の推移

3) 血清 CRP 値は 3~7 日でピークとなり, その後徐々に低下する。CRP 値が低下しない場合には他の原因を検討する。

### 腎 TAE 後のさまざまな変化

#### 1. 腎容積の変化(図 6)

腎容積は 1 年で平均 50 % まで縮小する。

#### 2. 腹囲の変化(図 7)

腹囲は 1 年で平均 10 cm 小さくなる。

#### 3. Dry weight (DW) の変化(図 8)

TAE 後嚢胞内水分の体循環系への移動とそれに伴う腎容積の縮小により 3~6 カ月で DW を 3 kg 程度下げる必要がある。もし DW を変更しない場合には血圧が上昇し溢血となることが多い。特に腎容積の大きい症例では注意が必要である。3~6 カ月後は食欲の亢進により血圧低下をきたすようになると逆に DW を上げる必要性が生じる。TAE 後の高血圧の原因として高レニン性腎血管性高血圧になることは、当院ではこれまで経験していない。むしろ DW の調整不良による体循環血液量の増加 (over hydration) による高血圧によることが多い。

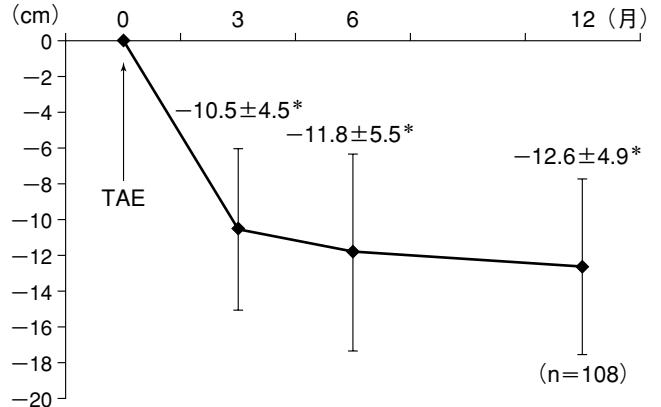
DW の調整の指標は、食欲、血圧、浮腫、心胸比、血清 HANP などである。当院では、InBody S20 も用いている。

#### 4. 血液検査データの変化(図 9)

血清 Alb, 血清コレステロール値についても、術直後は一時的に低下するが、その後は徐々に改善する。貧血も術後に改善し、Epo 製剤を投与する患者の割合は減っていく。

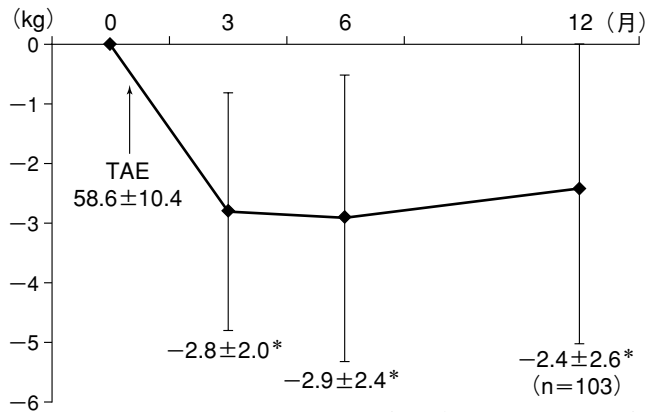
#### 5. 2001 年と 2011 年の比較

2011 年には 2001 年と比較して、腎容積の縮小率が約



(\*:前値に対し p<0.0001)

図 7 腎 TAE 後の腹囲の推移



(\*:前値に対し p<0.0001)

図 8 腎 TAE 後の dry weight の推移

10% 向上した。さらに 2004 年までは下記に示すように 3 社のマイクロコイルを使っていたが、最大径のものを用いても塞栓効果の点で乏しい症例もあり、2~3 回繰り返し TAE が必要とされた。2004 年以降 Solution 社製マイクロコイルの臨床応用が可能になると、末梢側塞栓に対しては Solution 社製を用い、近位部塞栓は Cook 社製を用いる方法をとるようになってからは、塞栓効果が良くなり、再疎通例が減り追加 TAE の頻度が激減した。

#### 6. 当院での塞栓物質の変遷

- 1996~1999 年: steel coil (n=12) (0.035 インチ, 1~3 cm)
- 1999 年: platinum microcoil (n=10) (0.018 インチ, 4~8 cm, Cook, Boston)
- 1999~2004 年: platinum microcoil (Cook 社, Boston 社, JJ 社) + gelform
- 2004~2012 年: platinum microcoil (Solution 社 C-Stopper 12 または 18 cm + Cook 10 cm)

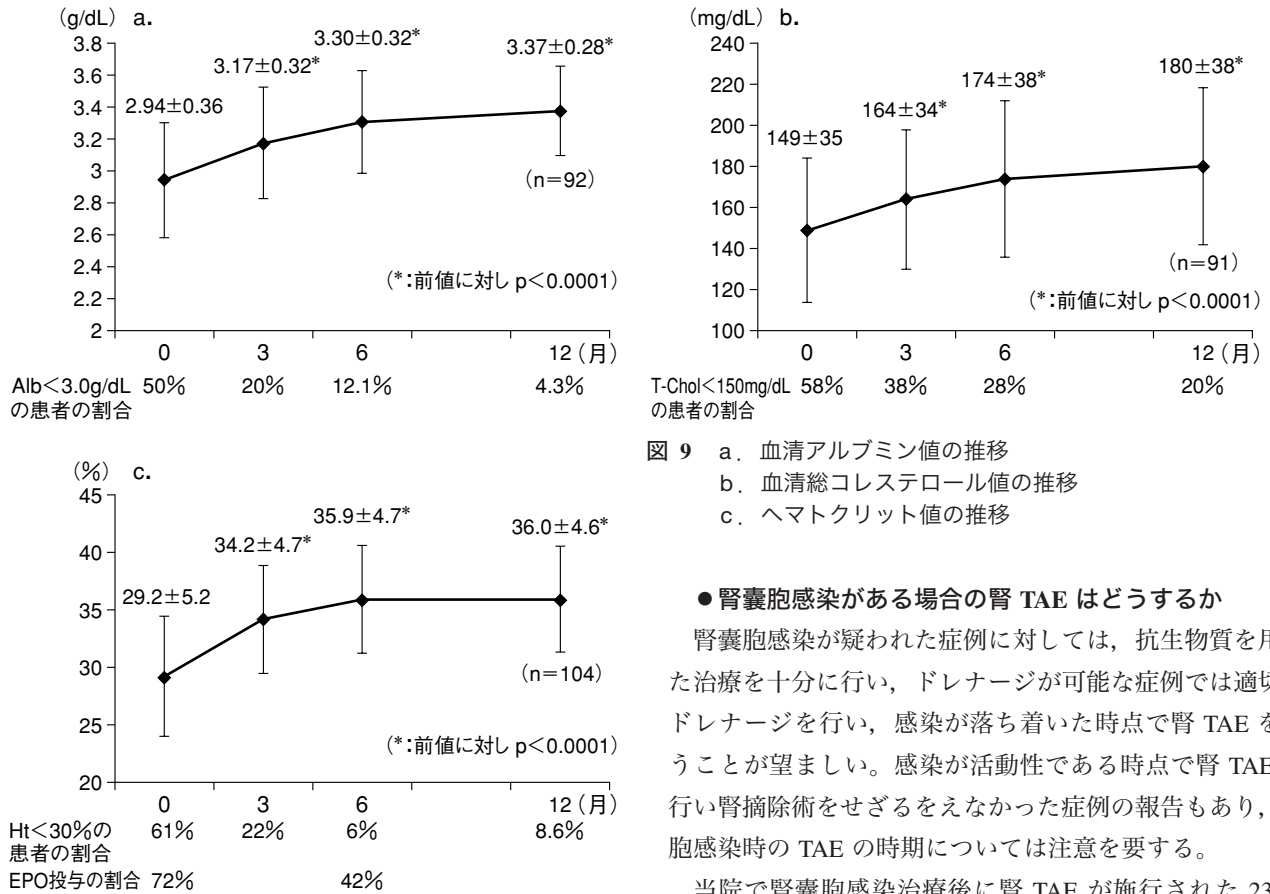


図 9 a. 血清アルブミン値の推移  
b. 血清総コレステロール値の推移  
c. ヘマトクリット値の推移

#### ●腎嚢胞感染がある場合の腎 TAE はどうするか

腎嚢胞感染が疑われた症例に対しては、抗生物質を用いた治療を十分に行い、ドレナージが可能な症例では適切にドレナージを行い、感染が落ち着いた時点で腎 TAE を行うことが望ましい。感染が活動性である時点で腎 TAE を行い腎摘除術をせざるをえなかった症例の報告もあり、嚢胞感染時の TAE の時期については注意を要する。

当院で腎嚢胞感染治療後に腎 TAE が施行された 23 例の成績を紹介する(図 10)。17 例は腎 TAE 後に腎嚢胞感染を再発しなかったが、6 例は半年以内に再発し、腎摘除術 1 例、ドレナージを 2 例が受けた。腎 TAE 後半年以降の腎嚢胞感染の再発はみられなかった。感染を繰り返した症例が TAE 後に再発しなくなった理由としては、栄養状態が改善すること、血行性播種を防げること、培地である血液の供給が絶たれること、サイズ縮小自体が感染防御に有用であることなどが考えられる。

#### ●腎嚢胞感染と出血の鑑別は可能か

腎嚢胞感染か出血かの鑑別が難しい症例が存在する。腎出血の場合には通常患部に疼痛を訴えるとともに肉眼的血尿が出現するが、一部の症例で嚢胞内にとどまる場合には血尿はみられないことがある。嚢胞出血の CT 画像では出血部位は高 CT 値を示すのに対し、感染性嚢胞の MRI 画像では嚢胞内に鏡面像が見られることが特徴的である。

#### ●腎腫瘍がある場合どうするか

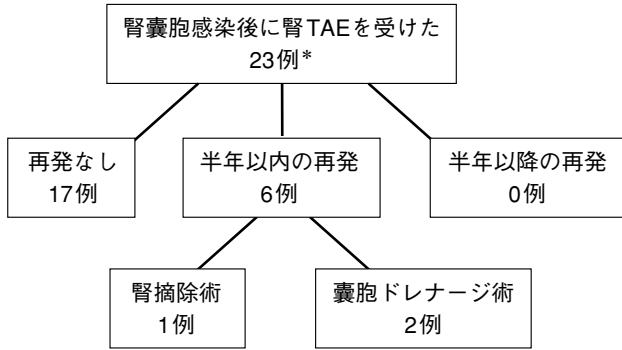
造影 CT にて腫瘍を認めた場合に腎癌と診断される。当院では当初、腎 TAE 後に再発し全身転移をきたした症例を経験したことから、腎 TAE を希望し来院された症例の術前検査で腎癌が疑われた場合には、腎 TAE 後に外科的腎摘除術を施行する方針をとっている。12 症例の検索で

### 腎動脈 TAE の概要

当院では大腿動脈穿刺後 Seldinger 法に順じてラディフォーカスガイドワイヤー(0.035, アングル, テルモ)を用いて 5 Fr shepherd hook catheter (Cathex) を挿入し、両側腎動脈造影を行っている。次にガイドワイヤー(Toracent EX, Boston Scientific)を用いて 3 Fr microcatheter (RenegadeR, Boston Scientific) をより末梢動脈に進める。platinum microcoil は主に C-Stopper Coil (12 cm または 18 cm) (Solution) を用い末梢側を塞栓し、Tornado (4/10) (Cook) を用い近位部の塞栓を行う。そしてプッシャー (Trupush, Johnson & Johnson) にて押し出す。マイクロコイルは両側腎動脈合わせて平均 30 本使用している。

#### ●腎 TAE 後の効果の違いについて

腎 TAE 後の腎容積は、1 年で平均 50 %程度まで縮小する。しかし、詳細にみると、1 年目での縮小率は十数%~90 %とばらつきが多い。出血を繰り返すなどで器質化した嚢胞が巨大で数が多い症例では、腎臓収縮が悪い。被膜動脈まで塞栓した症例は縮小率が良い印象がある。



\*2004年1月から2009年12月の間に、腎嚢胞感染症にて入院し、腎嚢胞感染が落ち着いた後に腎TAEを受けたADPKD患者23例を対象

図 10 腎嚢胞感染後に腎 TAE を受けた 23 例の成績

は、腎 TAE 後でありながら完全な壊死像のため組織上腎癌分類が不可能な症例は 2 症例のみで、他は組織分類が可能ほど viable な腫瘍細胞が確認されたことから、腎 TAE のみでは完全治癒とは言えないのかもしれない。組織型の主体は clear cell carcinoma であるが、papillary cell carcinoma, tubulocystic renal cell carcinoma, clear cell papillary carcinoma, acquired cystic disease (ACD)-related renal cell carcinoma の混在型があり、透析歴が平均 11 年であることを反映し、これは後天性腎嚢胞形成患者にみられる組織系に類似していた<sup>7)</sup>。

尿路系腫瘍の腎内転移の場合には、腎癌の場合と異なり境界明瞭な腫瘍像を呈さないのが特徴であり、膀胱癌の腎内転移例で腎 TAE 後に腫瘍崩壊症候群をきたした 1 例を経験したことから、同様症例に腎 TAE を施行しない方針をとっている。

●ADPKD に対する外科的腎摘除の適応は

- 1) 腎悪性腫瘍が見つかった場合(腎 TAE のみでは再発例もあり)
- 2) 動脈狭窄が強いなどカテーテル操作が困難な場合
- 3) 難治性腎嚢胞感染症例
- 4) 腎移植時に移植スペースを確保する目的

●腎 TAE で患者 QOL が改善するか

SF-36(The Short Form-36)の 8 つの下位尺度について調べた。8 つの下位尺度は、PF；身体機能、RP；日常役割機能、BP；体の痛み、GH；全体的健康感、VT；活力、SF；社会生活機能、RE；日常役割機能、MH；心の健康である。

すべての尺度において、腎 TAE 前には国民平均値を大きく下回っていたが、腎 TAE 後 1 年間で改善がみられた。腎 TAE により患者 QOL は改善する。

表 死因の内訳

・悪性腫瘍	14 例	・肝または腎移植後死亡	2 例
・感染症(嚢胞感染)	13 例	・嚢胞出血	3 例
・脳血管疾患	13 例	・大動脈瘤破裂	2 例
・心疾患	13 例	・急性膵炎	1 例
・肝不全	10 例	・転落事故	1 例
・突然死	9 例	・食道静脈瘤破裂	1 例
・多臓器不全	7 例	・腎摘出後死亡	1 例
・感染症(嚢胞感染以外)	6 例	・自殺	1 例
・消化管穿孔	5 例	・不明	24 例

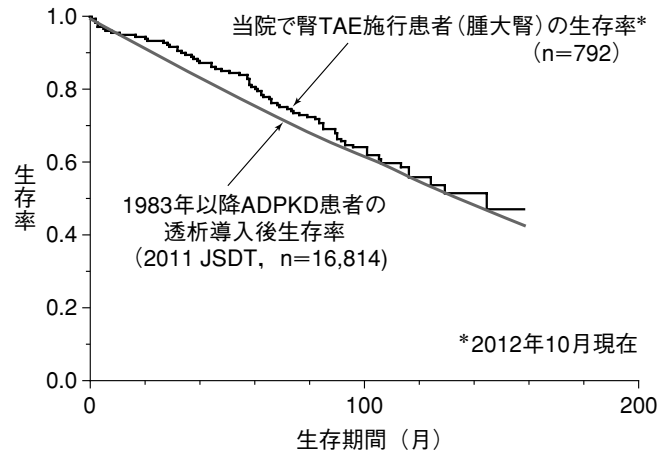


図 11 腎 TAE 後の生存率

●腎 TAE は患者生命予後を改善するか

2012 年 10 月までに腎 TAE を受けた患者 792 例の予後調査では、579 例は生存が確認されたが、126 例で死亡が確認されている。くも膜下出血や脳出血などの脳血管病変 13 例、大動脈解離を含めた心血管病変 15 例と動脈硬化性病変は多く、悪性腫瘍 14 例以外では肝臓嚢胞感染、大量腹水貯留を伴う肝不全、さらに最終的に他臓器不全に至った肝臓嚢胞由来症例が 36 例と多く、本症の予後を決める病態は肝臓病変であることが推察された(表)。当院での腎 TAE 後の生存曲線を、透析医学会の統計調査研究による ADPKD 患者の透析導入後の生存曲線(2011 JSDT)と比較した(図 11)。生存曲線の調査開始時点は異なるが、腎 TAE 後の生存曲線は、ADPKD 患者一般の透析導入後の生存曲線に比べて同等以上であった。腎 TAE の患者はすべて著明な腫大腎を有する症候性の患者であり、それを加味すると良い結果かもしれない。



## 結 語

1) 腎 TAE 療法は ADPKD 患者の腫大腎の治療法になりうる。

2) マイクロコイルでの TAE は、安全性や被膜動脈を塞栓する点で優れている。

3) 腎 TAE により、腫大腎を有する患者の QOL, 腎嚢胞感染, 生命予後が改善される可能性がある。

## 謝 辞

本治療は当初当院放射線科医師(古井滋), 腎センター外科(葛原敬八郎, 井上純雄), 内科(山田明, 原茂子, 田上哲夫)の協力の下で開始されたが, 現在は諏訪部, 乳原に加え, 星野純一, 早見典子, 住田圭一, 三瀬広記, 濱之上哲など腎センター内科スタッフに加え研修医で施行されている。

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. 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* 1999 ; 34 : 926-931.
2. Ubara Y, Tagami T, Sawa N, et al. Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 571-579.
3. Wallace S, Gianturco C, Anderson JH, Goldstein NH, Davis LJ, Bree RL. Therapeutic vascular occlusion utilizing steel coil technique : clinical applications. *AJR* 1976 ; 127 : 381-387.
4. Shoji R, Machida T, Masuda F, et al. Transcatheter embolization of renal adenocarcinoma : serum enzyme activities and isoenzyme patterns following embolization (author's transl). *Jpn J Urol* 1979 ; 70 : 207-213.
5. Harley JD, Shen FH, Carter SJ. Transcatheter infarction of a polycystic kidney for control of recurrent hemorrhage. *AJR* 1980 ; 134 : 818-820.
6. Hahn ST, Park SH, Lee JM, Kim CY, Chang YS. Renal artery embolization controls intractable pain in a patient with polycystic kidney disease. *Cardiovasc Interv Radiol* 1999 ; 22 : 422-424.
7. Nishimura H, Ubara Y, Nakamura M, et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 165-168.