

第 151 回 山口県医師会生涯研修セミナー 平成 30 年度第 5 回日本医師会生涯教育講座

と き 平成 31 年 2 月 17 日 (日) 10:00 ~ 16:00

ところ 山口県医師会 6 階会議室

特別講演 1

「多発性嚢胞腎の臨床と病因：進展抑制の試み」

杏林大学医学部遺伝性腎疾患研究講座特任教授 東原 英二

[印象記：岩国市 小林 元 壯]



多発性嚢胞腎は遺伝的には不均一な疾患であり、遺伝性疾患の中では腎不全を最も起こしやすい疾患となっている。常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) は最もよくみられる生命予後に関係する単一遺伝性疾患で、全世界では 1,200 万人が罹患している。常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) はより、頻度は低いが小児期に発症する。最近の研究により一次絨毛 (primary cilium) の構造的あるいは機能的障害が原因と考えられ、また絨毛病 (ciliopathy) と総称される遺伝性疾患の原因と考えられている。かつては多発性嚢胞腎に対する治療法はなく、腎不全の進行に応じて血液透析の導入で何とか延命を図ってきたが、近年、我が国で開発された薬剤で疾患の進行が抑制されることが事実として蓄積されるに及んで講演テーマとして取り上げられることが多くなった。今回ご講演いただいた東原英二先生は、この疾患に関する我が国におけるパイオニアである。多発性嚢胞腎の進展抑制について、病態、遺伝子、病因、病気の進行、高血圧、治療の流れでご講演いただいた。講演は常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) が主体であった。

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、腎臓の上皮に整列した嚢胞が進行性に形成されるこ

とを特徴とする。嚢胞が形成されるのは腎臓にある尿細管のわずか 5% にすぎないが、巨大に成長した嚢胞により最終的には周囲の正常組織が障害を受け、腎機能が低下する。ADPKD の細胞レベルの異常は、細胞増殖の亢進、分泌液の増加、細胞分化の低下および細胞外マトリックスの異常と長らく考えられてきたが、現在では ADPKD はポリシスチン -1 (PC1) とポリシスチン -2 (PC2) をコードする PKD-1 および PKD-2 遺伝子の変異で起こることが判明している。PC1 は 11 回膜貫通部位をもつ大きな蛋白で、G 蛋白結合受容体のような働きをしている。PC2 はカルシウム透過性の 6 回膜貫通部位をもつ蛋白で、構造的には一過性受容体電位陽イオンチャネルのファミリーである。PC1 と PC2 は尿細管上皮細胞の管腔側にある髪状の構造物の一次絨毛、さらには細胞膜上や細胞間の接合部位に存在している。一次絨毛の異常は多岐にわたるヒトの疾病に関連し、絨毛病と総称され、その最も代表的な表現型が腎嚢胞ということになる。PC1 と PC2 は互いの C 末端で結合して受容体—チャネル複合体を形成し、相互の機能調節を行っている。この PC1/2 蛋白結合体は機械受容体あるいは化学受容体として機能し、カルシウムイオンや G 蛋白シグナルを調節している。ある仮説によれば、PC1 と PC2 の

絨毛上での機能が消失するとカルシウムシグナルが低下する一方で、アデニル酸シクラーゼ活性増強とホスホジエステラーゼ活性低下による細胞内 cAMP の増加を来す。増加した cAMP はプロテインキナーゼ A 活性などを促進し、ADPKD の腎臓における嚢胞上皮細胞の増殖と塩素イオンチャンネルと水チャンネル活性化により嚢胞液の分泌を促進して嚢胞の拡大に寄与する。

ADPKD は浸透度 100% の常染色体優性遺伝であるが、症状発現には多様性がある。本疾患は世界中のあらゆる人種で約 400 ～ 1,000 人に一人の頻度で認められる。ADPKD に罹患している患者の約半数が生存中に ADPKD と臨床的に診断される。

ADPKD は遺伝的に単一ではない。PKD-1 と PKD-2 の遺伝子変異はそれぞれ 85 %、15 % となっているが、PKD-2 遺伝子変異の患者は 15 % 以上かもしれない。PKD-2 遺伝子変異では臨床症状が軽微であるため、診断に至らない可能性があるためである。

ADPKD の臨床像は非常に多様である。多くの患者では 30 ～ 40 歳代になるまで無症状で、偶然にも高血圧や腹部腫瘍で発見されることが多いが、背部痛や側腹部痛が約 60% の患者でみられる。痛みは腎嚢胞の感染、出血あるいは腎結石によって起こる。蛋白尿は通常わずかである。感染は ADPKD 患者の約半数が生涯のうちに経験し、腎不全に次いで死因の第 2 位である。腎細胞がんは稀な合併症であり、一般人と比べて頻度

は高くない。心血管系の合併症は ADPKD 患者にとって死に至る原因となる。高血圧が通常認められ、典型的な経過では糸球体濾過量の減少が起こる以前に発症する。ADPKD 患者における高血圧は、レニンーアンギオテンシンーアルドステロン系の活性亢進、交感神経の活性化、さらには内皮細胞機能依存性の細小抵抗血管における弛緩異常の結果かもしれない。頭蓋内動脈瘤は一般人に比べて 4 ～ 5 倍の頻度で発生し、高い致死率を示す。PC1 と PC2 の病的変異遺伝子産物は動脈平滑筋や筋線維芽細胞の異常に直接関与する。

疾患についての遺伝子解析は相当なレベルにまで到達している。とはいえ、これらの解析による知見が疾病根絶につながる又は疾病の治療に直接貢献するかとえば、残念ながら現段階では無理である。我が国で開発されたトルバプタン（サムスカ®）は、処方条件として、腎容積 750ml 以上、腎容積増大速度が 1 年で 5% 以上とする利尿剤である。作用機序としては、ADPKD で異常とされている嚢胞液分泌亢進、平面細胞極性障害の双方を抑制することとされている。TEMPO 試験などのいくつかの治験が走り、トルバプタン使用例で病状の進行の抑制が証明されている。今後は投与症例の蓄積とともに詳細なデータの公表が期待されるが、腎容積測定については、形態を捉えるうえで相応の誤差が生じることが知られており、さらなる検討が必要であろう。

特別講演 2

「特発性大腿骨頭壊死症の診断と治療」

山口大学大学院医学系研究科整形外科学講座教授 坂井 孝司

[印象記：防 府 田 中 浩]



定義

特発性大腿骨頭壊死症とは、非外傷性に大腿骨頭の無菌性、阻血性の壊死をきたし、大腿骨頭の

圧潰変形が生じると、二次性の股関節症に至る疾患と定義される。ここでの股関節症とは変形性股関節症を意味し、Perthes 病および二次性の大腿

骨頭壊死症（大腿骨頸部骨折、股関節脱臼、放射線照射および潜函病などによる）は除外する。

疫学

疫学調査は、①全国調査、②定点モニタリングシステム（班員の所属施設が「定点」となる継続的な症例登録システム）、③特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の情報をを使用した調査に大別される。「全国疫学調査」はこれまで 3 回行われているが、指定難病で 3 回も実施されているのはこの疾患のみである。2015 年に実施された全国疫学調査では、1 年間の受療患者数は 23,100 人、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人、年間新患数は 2,100 人と推定された。全国疫学調査は、厚生労働省「難病の疫学研究班」が考案した全国疫学調査マニュアルに基づいたものである。すなわち、全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、一次調査として 1 年間の受療患者数を調査した（回収率：約 60%）。二次調査では、臨床疫学像を把握するための抽出調査を行った。全国疫学調査全体の 66% が特定疾患医療受給者証の申請を行っており、その臨床調査個人票（特定疾患治療研究事業）についても調査している。

定点モニタリングシステムは、班員の所属施設が「定点」となる継続的な症例登録システムで、36 施設から報告された新規診断例症例について検討した。全国疫学調査二次調査での新患症例の約 25% をカバーしている。定点モニタリングシステムで 2014 年に確定診断された 189 例と全国疫学調査の二次調査報告症例で 2014 年に確定診断された 935 例とを比較した。性比は男：女が定点で 1.3：1、全国で 1.4：1 であった。確定診断時年齢のピークは定点で 40 代、全国で 60 代だったが、男性では定点・全国ともに 40 代にピークが見られたのに対し、女性では定点・全国ともに 60 代にピークがあり、定点は 30 代にもピークがみられた。

関連因子

関連因子（associated factor）としては、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙、移植歴があげられる。

ステロイド全身投与の対象疾患としては、SLE が最も多い。ステロイド全身投与歴を有する症例中、関節リウマチを基礎疾患とする頻度は、2015 年全国疫学調査で 4.47%、2014～2016 年定点モニタリングでは 1.38%（5 例）であったが、この 5 例中 3 例は自己免疫疾患を、2 例は間質性肺炎を合併し、RA 単独例はなかった。

飲酒に関しては、「現在毎日飲酒あり」のオッズ比が 7.8～13.1、週当たり飲酒量「320g（日本酒換算で 2 合毎日に相当）以上」のオッズ比が 9.4、累積飲酒量「3,200drink-years（日本酒換算で毎日 2 合×10 年に相当）以上」のオッズ比が 9.7 であった。喫煙に関しては、「現在喫煙あり」のオッズ比が 3.9～4.7 であり、1 日喫煙量 20 本以上のオッズ比が 2.6、累積喫煙量 10pack-years（毎日 1 パック（20 本）×10 年に相当）以上のオッズ比が 6.6 であった。

ステロイド全身投与に関しては、「内服歴なし」に対する「内服歴あり」のオッズ比は 20.3 であった。1 日平均投与量の検討では、16.6mg 未満に対する 16.6mg 以上のオッズ比が 3.7 であった。また、パルス療法のオッズ比は 2.8 であった。ステロイドと飲酒の交互作用に関しては、検討した結果みられなかった。

候補遺伝子解析

国内における候補遺伝子解析の結果、ステロイド代謝に関連する ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の多型、脂質代謝に関連する ApoB 遺伝子の多型と、有意な関連（オッズ比：2.72～6.37）があることが報告されている。また、海外における候補遺伝子解析では、PAI-1、ABCB1、VEGF、eNOS の遺伝子多型についてメタアナリシスにより有意な関連があることが報告されている。

診断

本邦以外での明確な診断基準はなく、診断は厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班（JIC）の診断基準で行われる（図 1）。

MRI T1 強調像で特徴的な骨頭内帯状低信号域がみられ、確定診断時は MRI が最も多く行われている（図 2）。ただ、Stage1 の MRI 帯状低信

号域 1 項目のみで診断できるか否かについては、まだ検討中である。鑑別診断として変形性股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊型股関節症があげられるが、これらは MRI T1 強調像で帯状低信号域がみられない。他院で大腿骨頭壊死と診断され紹介されるも、半数が誤診であったという報告もある。

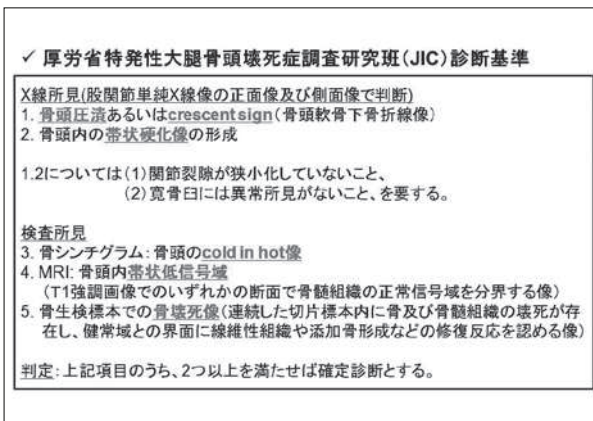


図 1

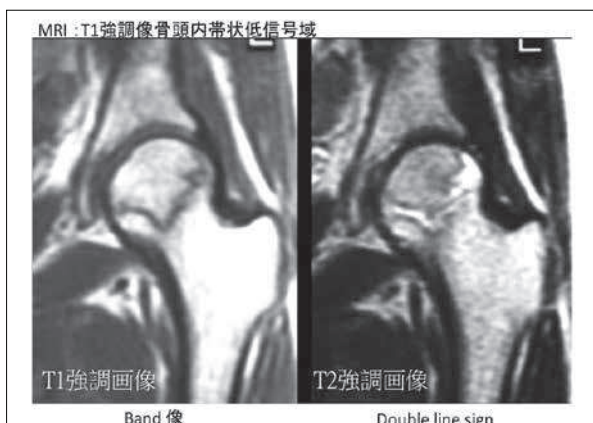


図 2

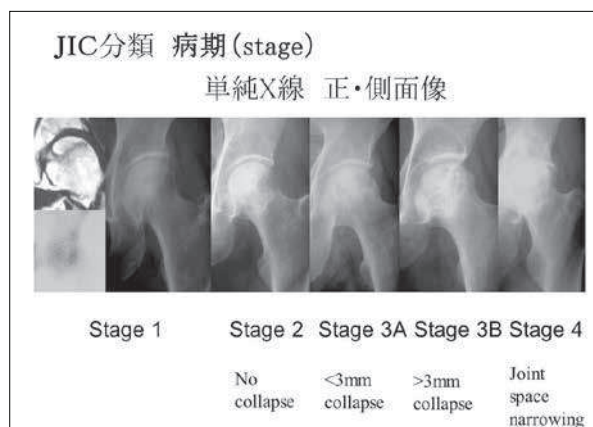


図 3

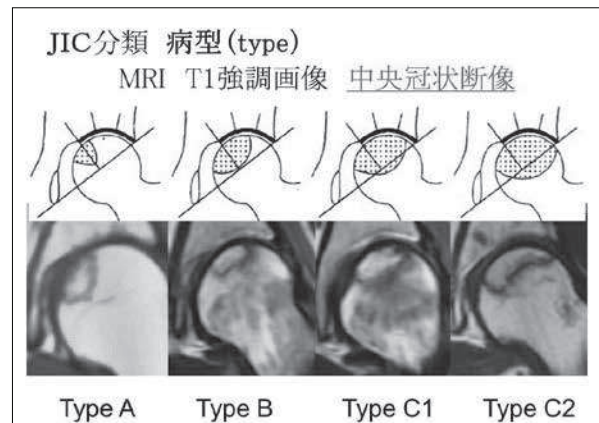


図 4

重症度分類

重症度分類として壊死部の荷重部に占める割合で病型 (Type) 分類 (図 3)、及び病期 (Stage) 分類 (図 4) が策定されている。

自然経過

特発性大腿骨頭壊死症は荷重部 2/3 を超える大きな壊死領域 (病型 typeC1, C2) で圧潰しやすく病期が進行しやすい。壊死領域は小さくても荷重部に存在する例では圧潰をきたす例がある。片側例で、対側に壊死が発生することは、基礎疾患の病勢再燃に伴うステロイド増量例などに限られ、アルコール関連では稀である。画像診断による大腿骨以外の骨壊死は膝、肩に多い。多発性骨壊死は同時・多発的に発生し、時間をおいて反対側または別部位発生することはほとんどない。また、荷重部における壊死領域の大きさと部位が予後予測に重要であるが、壊死範囲は拡大することはない。ただし、縮小例は稀に報告がある。骨壊死が発生しても圧潰しなければ発症(疼痛の出現)はみられない。

病因病態

発生時期については、ステロイド関連ではステロイド投与から 2 か月以内に発生している可能性があるが、アルコール関連などではいまだ明らかではない。腎移植患者では移植後 6 週から MRI 上 band pattern が認められ、また、大腿骨頸部骨折患者では受傷から 1 か月の MRI で band pattern を認めた、という報告がある。ただ、脊

損患者に大量ステロイド治療を行い、6 か月後に MRI で上腕骨頭と大腿骨頭に壊死の発生がなかったという報告もある。SLE の疾患活動性は大腿骨頭壊死症発生の有意な独立した要因であると報告されている。

大腿骨頭壊死症では骨頭内に虚血が生じ発生するが、虚血に至る詳細な機序はいまだ不明である。血管内皮細胞障害による局所血流低下や血管内血液凝固亢進と線溶系異常などが推測されている。特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド薬使用に伴って発生することがあるのは事実であるが、現時点では副作用と呼ぶべきかどうかは不明である。

治療

病型 (Type) 分類、病期 (Stage) 分類により治療方針の決定がなされる。TypeA・B/Stage1・2 では圧潰確率が低く、症状がない限り手術治療の対象ではない。TypeC1・2/Stage3A では関節温存手術 (大腿骨内反骨切り術、大腿骨頭回転骨切り術) で成功する可能性がある。TypeC1・2/Stage3B・4 では人工股関節置換術を選択せざるを得ないことが多い。血管柄付骨移植術 (腸骨・腓骨) は、関節症性変化に至っていない病期であれば良好な臨床成績が期待できる。

大腿骨頭壊死に対して様々な薬物治療を試みた報告がみられる。発生予防目的で血管内皮細胞保護作用や脂肪細胞増殖抑制を有する statin が用いられた。statin は動物実験では発生を有意に抑制したが、臨床試験では、発生を有意に抑制とした報告は 1 編のみで、その効果は不明である。Anticoagulant を使用した動物実験では、高脂血症薬と併用し発生を有意に抑制したが、臨床では発生を有意に抑制するとした報告はない。

骨頭圧潰進行予防を目的として、ビスホスネート製剤、抗ランクル抗体、PTH 製剤などを用いた報告もみられるが、効果は不明である。動物実験で有効な薬剤を用いた臨床例での有効性の検証や、異なる作用機序の薬剤の併用、手術療法や物理療法と薬剤治療の併用などの検討が今後必要であろう。また、骨髄単核球細胞を用いた細胞治療や rhFGF-2 などの成長因子を利用した再生

医療も試みられており、骨頭圧潰前の予防的治療として期待されている。

その他

午後からは山口県医師会勤務医部会の企画で下記シンポジウムが開催された。

シンポジウム「AI で医療はどう変わるか」

1. 基調講演

座長：山口県医師会勤務医部会長 前川 剛志

AI ホスピタルの実現に向けて

山口大学大学院医学系研究科

システムバイオインフォマティクス講座

教授 浅井 義之

2. シンポジウム

座長：山口県医師会勤務医部会長 前川 剛志

山口県医師会常任理事 中村 洋

シンポジスト：

京都大学医学部附属病院放射線部

診療放射線技師長 上田 克彦

山口大学大学院医学系研究科

公衆衛生学・予防医学講座

教授 田邊 剛

山口大学大学院医学系研究科

システムズ再生・病態医化学講座

教授 清木 誠

コメンテーター：

山口大学大学院医学系研究科

システムバイオインフォマティクス講座

教授 浅井 義之

県下唯一の医書出版協会特約店

医学書専門 井上書店
看護学書

〒755-8566 宇部市南小串2丁目3-1(山口大学医学部横)

TEL 0836 (34) 3424 FAX 0836 (34) 3090

[ホームページアドレス] <http://www.mm-inoue.co.jp/mb>.

新刊の試覧・山銀の自動振替をご利用下さい。