

多発性嚢胞腎 PKD

アブストラクトテーブル・検索式 CQ1~4

CQ1 高血圧

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
1	Jafar TH 2005	a patient level meta-analysis	8本のRCT 高血圧もしくは腎機能障害のある142例のPKD患者(非DM腎症を対象としたACE阻害薬治療のRCT8研究からPKD患者を抽出)	ACEIの使用	ACEIの非使用	Cr2倍化もしくは末期腎不全のリスク比はACEI使用で0.73(95%CI 0.41-1.29)で有意差なし。尿蛋白はACEI使用で0.52 g/day(95%CI 0.36-0.68)有意に低下した。	PKDに対しACEIは尿蛋白を有意に抑制したが、腎機能低下抑制効果は示されなかった。
2	Bolignano D 2015	meta 解析	CKD stage 1-4のADPKDに対する治療のRCT	①ACEI ②ARB ③ACEI ④ARB ⑤ACEI+ARB	①プラセボか他の治療 ②プラセボか他の治療 ③ARB+標準治療 ④ACEI+標準治療 ⑤ACEI or ARB 単独	ACEIは血圧を有意に下げるが、死亡、ESRD、TKV、GFR、Cr、アルブミン尿に影響はなかった。ACEIはARBと比較し腎機能への影響に差はなかった。	ADPKDに対する治療介入がいくつか報告されているが、有効性の証明された治療はほとんどなく、害となる副作用が多かった。
3	Xue C 2015	network meta-analysis of RCT	ADPKD 降圧療法 のRCT10試験(患者 1386例)	ACEI, ARB, ACEI+ARB, CCB, β遮断薬, ジラゼブ	各薬剤同士の直接比較	ネットワークおよび治療薬同士の直接比較において、すべての治療でeGFRに有意な差はなかった。ACEIはCCBに比べ有意に血圧とLVMIを下げた。ACEIとARBに比較してCCBは有意に尿Albが増加した。	ADPKDに対する降圧薬で腎機能低下抑制効果を示すエビデンスはない。
4	van Dijk MA 2003	RCT	18-70歳のオランダ人。Cr<225 mmol/l(2.5 mg/dl)。治療群45例、コントロール群44例。(正常血圧61例、高血圧28例)	エナラプリル 5-10 mg/day(正常血圧), ~20 mg/day(高血圧)	プラセボ(正常血圧), アテノロール~100 mg/day(高血圧)	正常血圧患者では、GFR変化はエナラプリル群-9±1 ml/min, プラセボ群-7±3 ml/minで有意差なし。尿Albも2群で有意差はなかった。高血圧群では、GFR変化はエナラプリル群-12±2 ml/min, アテノロール群-12±3 ml/minで有意差なし。尿Albも2群で有意差はなかった。	エナラプリルは、プラセボ・アテノロールと比較して血圧管理は良好であったが、腎機能低下抑制効果は示されなかった。
5	Maschio G 1996	RCT	欧州(イタリア, ドイツ, フランス)18-70歳のCKD 583例。Cr1.5-4.0 mg/dl, Ccr30-60 ml/min. PKDは64例参加。	ベナゼプリル 10 mg/day	プラセボ	study全体ではベナゼプリルはCr2倍化もしくは透析のリスクを53%減少させた(RR 0.47, 95%CI 27-70)。しかしPKDではその効果は認められなかった。(primary endpointベナゼプリル 8/30, プラセボ 9/34)	PKDではベナゼプリルによる腎機能低下抑制効果は示されなかった。
6	Nutahara K 2005	RCT	20-70歳日本人。BP>140/90, Cr≤2.0。治療群25例、コントロール群24例。	カンデサルタン 2-8 mg/day	アムロジピン 2.5-10 mg/day	Cr2倍化もしくはeGFRベースラインから50%以上の低下はアムロジピン24%, カンデサルタン4.3%で、カンデサルタンのリスク比は0.17(95%CI 0.02-1.34)であった。3年後のCCr低下はアムロジピン-20.9 ml/min, カンデサルタン-4.8 ml/minであった。尿蛋白・尿Albはカンデサルタンの方が有意に低下した。	カンデサルタンは腎機能低下抑制効果が期待できる。

CQ1 高血圧(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
7	Zeltner R 2008	RCT	18-65歳のドイツ人。BP140/90以上の高血圧合併PKD患者。Cr \leq 4.0 mg/dl, 治療群17例, コントロール群20例。	ラミプリル 2.5-5 mg/day	β 遮断薬(メトプロロール 50-100 mg/day)	主要複合アウトカム(Cr2倍化, GFRの50%以上の低下, 腎代替療法への移行)のリスクはラミプリルで0.12(95%CI 0.15-4.16)であった。	ラミプリルによる腎機能低下抑制効果は示されなかった。
8	Ecder T 2000	RCT	高血圧合併, CCr>50のPKD患者。Amlodipine12例, enalapril12例	エナラプリル 17 mg/day	アムロジピン 9 mg/day	CCr低下はエナラプリル, アムロジピン群で各々4.2, 2.8 (ml/min/1.73 m ² /yr)と2群で差はなかった。尿Albはエナラプリル群で有意に低下したのに対し, アムロジピン群では有意な低下はなかった。	エナラプリルは尿Alb低下作用を認めたが, 腎機能低下抑制効果は示されなかった。
9	Cadnapaphornchai MA 2009	RCT	4-21歳米国人。正常腎機能。治療群44例, コントロール群41例。血圧で3群に分別(高血圧BP>95th, ボーダーライン高血圧BP75th-95th, 正常血圧BP \leq 75th)	エナラプリル0.6-40 mg/kg/day	標準治療	ボーダーライン高血圧群で腎容積増大速度はエナラプリル有で6.6 \pm 5.3%, 無で8.1 \pm 6.6%であった。正常血圧群では腎容積増大速度はエナラプリル有で9.4 \pm 5.7%, 無で11.6 \pm 6.2%であった。	小児領域でのACEI効果をみた研究。ACEI介入で腎臓容積増大抑制効果は認められず。高血圧合併ADPKDでは小児でも腎機能低下の進行, 腎容積増大, LVMI増加を認めた。
10	Nakamura T 2005	RCT	20-70歳日本人。Cr<1.5 mg/dl, CCr>70 ml/min, BP<145/85, 降圧薬使用なし。治療群10例, プラセボ群10例。(健康ボランティア20例。)	カンデサルタン 8 mg/day	プラセボ	血圧, Cr, CCrは治療期間6か月で有意な変化なし(データを開示なし)。尿L-FABPはカンデサルタン群で有意に低下。	カンデサルタンによる腎機能低下抑制効果は示されなかった。
11	Ulusoy S 2010	RCT	18-70歳トルコ人。CCr>30, 高血圧stage 1-2の合併のADPKD。ロサルタン群19例, ラミプリル群13例。	ロサルタン 50-100 mg/day	ラミプリル 2.5-10 mg/day	CCrはロサルタンで2.06 \pm 28.8 ml/min/yr, ラミプリルで2.8 \pm 28.2 ml/min/yr低下を認めたが有意差なし。LVMIはロサルタンで10.42 \pm 19.5 g/m ² /yr, ラミプリルで19.01 \pm 31.5 g/m ² /yr改善を認めたが有意差なし。	ロサルタン, ラミプリルともLVHの改善を認めたが2群で有意差なし。CCr低下も2群で有意差はなかった。
12	Nakamura T 2012	RCT	20-80歳日本人。Cr<1.0, eGFR>60, 禁煙, BP>140/90, Alb尿のあるPKD患者。テルミサルタン群10例, エナラプリル群10例。	テルミサルタン 80 mg/day	エナラプリル 10 mg/day	テルミサルタンはエナラプリルと同様に血圧コントロールできた。腎機能は2群とも著変なく, 尿Alb, HMGB1, IL-6はテルミサルタンの方が有意に低下した。	テルミサルタンはエナラプリルよりも腎保護, 抗炎症, 抗酸化ストレス効果が強い可能性がある
13	Schrier RW 2014 (HALT-PKD study A)	RCT	7施設, 15-49歳, eGFR>60の高血圧合併PKD患者558例。	①目標血圧95/60~110/75 (low-blood-pressure group) ②リシノプリル+テルミサルタン	①目標血圧120/70~130/80 (standard-blood-pressure group) ②リシノプリル+プラセボ	リシノプリル+テルミサルタン群で服薬アドヒアランスが低かった(72.1% vs. 79.5%)。low-blood-pressure groupは%TKV増加が有意に抑えられた(5.6% vs. 6.6%)が, テルミサルタンかプラセボかの薬剤の違いでは差がなかった。	厳格な血圧管理群の方が標準血圧目標群と比較しTKV増大が抑制された。テルミサルタンの有無はTKVに影響なかった。
14	Torres VE 2014 (HALT-PKD study B)	RCT	18-64歳, eGFR 25-60の高血圧もしくは正常上限血圧のPKD患者486例。	リシノプリル+テルミサルタン	リシノプリル+プラセボ	複合アウトカム(死亡, 末期腎不全, eGFR 50%以上の低下)は2群で有意差なかった。尿aldosteroneは2群とも低下したが, 有意差はなかった。高カリウムやAKIなどの副作用発現頻度も2群で有意差がなかった。	CKD stage 3のPKDでは, ACEI単剤で目標血圧管理可能な症例が多く, ARB追加の益は見い出せなかった。

CQ1 高血圧(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
15	Schrier R 2002	RCT(ACEI vs CCBはサブ解 析)	20-60歳米国人. CCr \geq 30, 高血圧 合併でLVHのあ るADPKD患者 79例.	厳格血圧管理(< 120/80)	通常血圧管理(<140/ 90)	LVMIは厳格血圧管理群有意に低下 した(厳格管理群35%, 通常管理群 21%). しかし腎機能に関して2群 で有意差はなかった.	当初エナラプリル36 例, アムロジピン36例 のRCTも試みられたが 2.1年で中止. その後 は主にエナラプリルが 使用された. 厳格血圧 管理で腎機能低下抑制 効果は示されなかった.
16	Klahr S 1995	RCT(MDRD 研究の PKD患者 解析)	米国. MDRD 試験 に登録されたPKD 患者200例. GFR25-55 ml/ min(Study A), GFR13-24 ml/ min(Study B)	Study A: 低たん ぱく低リン diet Study B: 高度低 たんぱく低リン (ケト酸とアミノ 酸補充) 血圧: 厳格管理 (MAP \leq 92(\leq 60歳), MAP \leq 98(>60歳)	Study A: 通常蛋白通常 リン diet Study B: 低たんぱく低 リン 血圧: 通常管理(MAP \leq 107(\leq 60歳), MAP \leq 113(>60歳)	GFR25-55の群では, 介入開始4カ 月でのGFR低下速度は厳格降圧群 で有意に悪かった(4.6 vs 2.8 ml/ min/4 month). しかし蛋白制限, 厳格な血圧管理は4カ月以降から観 察終了までのGFR低下には影響し なかった. GFR13-24の群では, 厳 格な血圧管理でGFR低下速度が悪 化した.	PKDでは, 厳格な血 圧管理, 低たんぱく食で GFR低下速度の改善は 示されなかった.

CQ2 トルバプタン

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
1	Torres VE 2012	二重盲検 RCT	多人種, 129施設, 18(地域の法定成 人年齢)-50歳, 1445例のADPKD 患者(TKV \geq 750 ml, eCCr \geq 60 ml/ min). トルバプタン群 961例, プラセボ 群484例.	36カ月のトルバ プタン投与(60- 120 mg/dayで服 用可能な最大用 量, 平均投与量95 mg/day)	36カ月のプラセボ 投与	(1)1次アウトカム: 1年あたりのTKV変化率 トルバプタン群2.8%/yr(95%CI 2.5 to 3.1)vs プラセボ群5.5%/yr(95%CI 5.1 to 6.0), P<0.001 (2)2次アウトカム ①複合エンドポイント(高血圧悪化・アル ブミン尿悪化・腎臓痛・腎機能悪 化) トルバプタン群44件/100人年vs プラ セボ群50件/100人年(P=0.01). ②1年あたりの腎機能(1/Cre)低下率 トルバプタン群-2.61(mg/mmol) ⁻¹ /yr vs プラセボ群-3.81(mg/mmol) ⁻¹ /yr (P<0.001).	・TEMPO3: 4試験 ・腎機能低下が進行す ると想定される比較 的早期の成人ADPKD 患者に対するトルバ プタン治療により, ADPKDの進行が有 意に抑制された. ADPKDに関連した 有害事象はトルバプ タン群に少なかった が, 水利尿に関連す る有害事象や肝機能 障害はトルバプタン 群に多く, 治療中断 はトルバプタン群で 23%, プラセボ群で 14%であった.
2	Torres VE 2017	二重盲検 RCT	多人種, 多施設, 18-65歳で, ラン ダム化前において 計8週のプラセボ 導入期およびトル バプタン導入期・ 漸増期に忍容性の あったADPKD患 者1370例(18- 55歳はeGFR 25- 65 ml/min/1.73 m ² , 56-65歳は eGFR25-44 ml/ min/1.73 m ²). トルバプタン群 683例, プラセボ 群687例	1年間のトルバ プタン投与(90-120 mg/dayで服用可 能な最大用量)	1年間のプラセボ 投与	治験期間12カ月間における, (1)1次エンドポイント: ベースラインから フォローアップまでのeGFR変化 トルバプタン群-2.34 \pm 0.24 vs プラセ ボ群-3.61 \pm 0.24 ml/min/1.73 m ² (群間差1.27[95%CI 0.86 to 1.68], P<0.001) (2)2次エンドポイント: eGFR slope トルバプタン群-3.16 vs プラセボ群- 4.17 ml/min/1.73 m ² /yr(群間差1.01 [95%CI 0.62 to 1.40], P<0.001). (3)安全性評価: ①ALT>ULN \times 3倍: トルバプタン群 38例(5.6%)vs プラセボ群8例 (1.2%), HR4.91(95%CI 2.29 to 10.53) ②T-Bil>ULN \times 2: 発生なし, ③肝関連の有害事象: トルバプタン群 31例(4.6%)vs プラセボ群4例(0.6%)	・REPRISE 試験 ・腎機能低下が進行す ると想定される比較 的後期の成人ADPKD 患者に対してもトル バプタン治療により, ADPKDの進行が有 意に抑制された. ALT>ULN \times 3倍の 肝障害はトルバプタ ン群に多かったが全 例, 休薬や中止によ り回復した.

CQ2 トルバプタン(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
3	Bolignano D 2015	SR・メタ解析	2015年6月6日 までに検索された RCT.	トルバプタン投与	プラセボ投与	1)クレアチニン, 2)eGFR, 3)クレアチニン2倍化, 4)TKV, 5)アルブミン尿, 6)腎臓痛, 7)有害事象(7-1:頭痛, 7-2:下痢, 7-3:めまい, 7-4:ドライマウス, 7-5:嘔気, 7-6:口渇, 7-7:肝酵素上昇).	・2015年6月までに検索されたRCTを対象としていることから、重要と考えられるREPRISE試験が含まれていないため、今回のシステマティックレビューには含まなかった。
4	Higashihara E 2011	観察研究(後ろ向きコホート研究)	北米と日本の2つの多施設非盲検試験に参加したADPKD患者計63例(北米46例:18歳以上, eGFR>30 ml/min/1.73 m ² , 日本17例:20歳以上, Cr<2.5 mg/dl)からトルバプタン治療群51例, CRISP and MDPD studiesからADPKD患者のコントロール群102例	トルバプタン投与 36カ月(n=18; 45/15 mg, n=21; 60/30 mg, n=12; 15/15 mg)	標準治療:性別, 年齢, 高血圧の有無, ベースラインのTKVもしくはeGFRの条件で1:2でマッチさせたヒストリカルコントロール102例(CRISP and MDPD studies)	試験期間36カ月間における, (1)1次エンドポイント1年あたりのTKV増大率 ・トルバプタン群で1.7%/yr vs コントロール群で5.8%/yr, P<0.001 (2)2次エンドポイント:1年あたりのeGFR変化率 ・トルバプタン群で-0.71 ml/min/1.73 m ² /yr, コントロール群で-2.1 ml/min/1.73 m ² /yr, P=0.01	・トルバプタンによる治療効果が示される一方で、様々な有害事象も明らかとなった。
5	Boertien WE 2013	薬力学試験	18-70歳, 27例のADPKD患者(グループA:eGFR>60 ml/min/1.73 m ² , グループB:eGFR 30-60 ml/min/1.73 m ² , グループC:eGFR<30 ml/min/1.73 m ² , 各9例)	トルバプタンを1週毎に60 mg/日, 90 mg/日, 120 mg/日に漸増し計3週間投与し, トルバプタン投与前, 投与3週間後, Wash out 3週間後で各医学検査により腎血行動態を比較	該当なし	いずれのグループにおいても, 一過性のGFR低下がみられた(グループA:-7.8 ml/minとB:-4.3 ml/minで有意な低下, C:-0.7 ml/min). しかしGFR, ERPF, FFの変化率は3つのグループで差がなかった。	・CKDステージによらず, TLV導入早期に可逆性の腎血行動態変化がみられる。
6	Torres VE 2016	二重盲検RCTの事後解析	TEMPO3:4試験1445例のうち1439例 トルバプタン群958例(CKD stage 1:n=330, stage 2:n=465, stage 3:n=163), プラセボ群481例(CKD stage 1:n=172, stage 2:n=224, stage 3:n=85).	36カ月のトルバプタン投与	36カ月のプラセボ投与	ベースのCKD stageごとの (1)1次アウトカム:1年あたりのTKV変化率 トルバプタン群は, どのCKDステージにおいても有意に抑制した(Stage 1:-1.99%, Stage 2:-3.12%, Stage 3:-2.61%, いずれもP<0.01, サブグループと治療の相互作用P=0.17) (2)2次アウトカム: ①複合エンドポイント(高血圧悪化・アルブミン尿悪化・腎臓痛・腎機能悪化) トルバプタン群のHRは, Stage 1:0.83(95% CI 0.70-0.98, P=0.03), Stage 2:1.02(95% CI 0.85-1.21, P=0.86), Stage 3:0.71(95% CI 0.57-0.89, P=0.003)であった. ②1年あたりのeGFR低下(ml/min/1.73 m ²) トルバプタン群はプラセボ群に比し, eGFR低下をStage 1で0.40(P=0.23), Stage 2で1.13(P<0.001), Stage 3で1.66(P<0.001)抑制し, サブグループと治療の相互作用P=0.07であった。	・TEMPO3:4試験の事後解析 ・CKDステージ3で高Na血症の頻度が高いことを除いて有害事象の頻度が増すこともなく, トルバプタンによる治療効果は, CKDステージ1-3において概ね同様に得られる。

CQ2 トルバプタン(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
7	Oguro M 2018	観察研究(前向きコホート研究)	1年間のトルバプタン投与を受けたADPKD(TKV \geq 750 ml, eGFR \geq 15 ml/min/1.73 m 2)	later CKD (45 > eGFR \geq 15) のADPKD25例	earlier CKD (eGFR \geq 45) のADPKD27例	(1) htTKV (height-adjusted TKV) 増大率, later CKD 群: +8.2%/yr (95%CI 4.4 to 26.6) vs early CKD 群: +5.7%/yr (95%CI 1.6 to 16.4), P=0.17. (2) eGFR 変化率 later CKD 群: -9.7%/yr (95%CI -15.9 to -2.1) vs early CKD 群: -6.8%/yr (95%CI -11.1 to 0.1), P=0.18.	・日本人のADPKD患者においてトルバプタンの治療効果に、CKD進行度による差はみられなかった。
8	Muto S 2015	二重盲検 RCT の事後解析	TEMPO3: 4 試験に参加した日本人ADPKD患者177例(トルバプタン群118例, プラセボ群59例)。	36カ月のトルバプタン投与	36カ月のプラセボ投与	(1) 1次アウトカム: 1年あたりのTKV変化率 トルバプタン群2.8%/yr (95%CI 2.5 to 3.1) vs プラセボ群5.5%/yr (95%CI 5.1 to 6.0), P<0.001 (2) 2次アウトカム: ①複合エンドポイント(高血圧悪化・アルブミン尿悪化・腎臓痛・腎機能悪化) トルバプタン群44件/100人年 vs プラセボ群50件/100人年, P=0.01. ②1年あたりの腎機能(1/Cre)低下率 トルバプタン群-2.61(mg/mmol) $^{-1}$ /yr vs プラセボ群-3.81(mg/mmol) $^{-1}$ /yr, P<0.001.	・TEMPO3: 4 試験の事後解析 ・日本人集団においてもトルバプタン治療は有効である。
9	Edwards ME 2018	観察研究(前向きコホート研究)	Mayo Clinic で7つの試験に参加した計128例のうち1年以上トルバプタンを使用したADPKD患者97例(治療群), CRISP研究およびHALT-PKD研究におけるADPKD患者194例(対照群)	(1) 1年以上のトルバプタン投与(平均4.6 \pm 2.8年) (2) トルバプタン治療期間が1-5年の群 (3) 最終観察時のトルバプタン治療群のeGFR実測値	(1) 性別, 年齢およびベースラインeGFRで1:2でランダムにマッチさせた対照群 (2) トルバプタン治療期間が5年以上の群 (3) 最終観察時のトルバプタン治療群のGFR予測値(Irazabelら, JASN2015の推算式)	(1) 性別, 年齢およびベースラインeGFRをマッチさせた対照とのeGFR slope(年間変化率)および転帰(ベースラインeGFRからの33%低下)の比較: 長期に及ぶeGFR低下抑制効果 ・トルバプタン群-1.97 ml/min/1.73 m 2 /yr vs 対照群-3.50 ml/min/1.73 m 2 /yr, P<0.001. ・ベースラインeGFRからの33%低下: リスク比0.53 (95%CI 0.31 to 0.85), P=0.011. (2) 治療期間に伴うeGFR slopeの安定性: 効果の持続性 ・治療期間が1-5年の群-1.96 \pm 2.89 ml/min/1.73 m 2 /yr vs 治療期間が5年以上の群-1.97 \pm 1.57 ml/min/1.73 m 2 /yr と同等であった (CKDステージやMayoクラス分類別にみても同等) (3) 最終追跡時点でのeGFR実測値と予測値の比較: 効果の累積性 ・実測 eGFR 56.2 \pm 26.3 ml/min/1.73 m 2 vs 予測 GFR 51.6 \pm 24.6 ml/min/1.73 m 2 (P=0.003) ・eGFR実測値-GFR予測値は, 0.96 ml/min/1.73 m 2 /yr (95%CI 0.47 to 1.45, P<0.001) と治療期間が長くなるほど増した	・Mayo clinicのトルバプタン投与例と, 性別, 年齢, ベースラインeGFRをマッチさせた対象群との比較で, 長期に及ぶGFR低下抑制効果がみとめられた ・トルバプタン投与例において, 治療期間によらずeGFR低下速度はほぼ一定であることから, 薬効の持続性が示された ・トルバプタン投与例において, 治療期間が長いほど最終観察時GFR予測値よりもeGFR実測値の方が有意に高いことから, 薬効の蓄積性が示された

CQ2 トルバプタン(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
10	Torres VE 2018	非ランダム化 介入試験	TEMPO3:4 試験を 完遂した日本人を 除く 948 例中, eGFR \geq 30 ml/min/ 1.73 m ² で、 2 年間トルバプタン を投与するオー プンラベル延長試 験参加に同意が得 られた 871 例	早期介入群(TEMPO 3:4 試験で 3 年間 のトルバプタン群 →TEMPO4:4 試 験でも 2 年間トル バプタン投与) 557 例	後期介入群(TEMPO 3:4 試験で 3 年 間のプラセボ群 →TEMPO4:4 試 験で 2 年間のト ルバプタン投与) 314 例	(1) 1 次エンドポイント: TEMPO3:4 ベ ースラインから TEMPO4:4 の 24 カ月 目での TKV 変化 ・早期介入群: 29.9% vs 後期介入群: 31.6% (群間差 1.70% [95%CI-2.12 to 5.53, p=0.38]) ・TEMPO3:4 試験終了時から TEMPO4:4 試験開始時まで に生じた TKV, eGFR, 尿中アル ブミン/クレアチニン比の不 均衡と共に、年齢、身長、 高血圧などの重要な共変 量を補正したところ、早 期介入群 27.6% vs 後 期介入群: 31.8% (群間 差 4.15% [95%CI 0.19 to 8.11, p=0.04]) (2) 2 次エンドポイント ① TEMPO3:4 ベース ラインから TEMPO4:4 の 24 カ月目での eGFR 変化 TEMPO4:4 試験開始 時の両群の eGFR の差 は観察期間の 2 年間維 持されていた (群間差 3.15 ml/min/1.73 m ² , p<0.001). ② TEMPO4:4 試験 中の TKV slope ・早期介入群: 6.16%/yr vs 後期介入群: 4.96%/yr (群間差 1.01% [95%CI 1.00 to 1.02], P=0.05). ③ TEMPO4:4 試験 中の eGFR slope ・早期介入群: -3.26 ml/ min/1.73 m ² /yr vs 後 期介入群: -3.14 ml/ min/1.73 m ² /yr (群 間差 -0.11 ml/min/1.73 m ² /yr [95%CI-0.75 to 0.52], P=0.73). ④ 安全性評価 ・ALT or AST>3xULN: 早期介入群は 2.5%, 後 期介入群は 3.8%. ・Hy's law 該当例: 早 期介入群は 0 件, 後 期介入群は 1 件で可 逆的であった.	・ TEMPO4:4 試験 ・ トルバプタンによる 早期介入の有益性 (疾患修飾作用) が示 された.
11	Castelleijn NF 2017	二重盲検 RCT の事後解析	多人種, 129 施設, 18 (地域の法定成 人年齢)-50 歳, 1 445 例の ADPKD 患 者 (TKV \geq 750 ml, eCCr \geq 60 ml/min). トルバプタン群 961 例, プラセボ 群 484 例.	36 カ月のトルバ プタン投与	36 カ月のプラセ ボ投与	(1) 1 次エンドポイント: トルバ プタンの医療介入を 要する腎臓痛発生に 対する効果 ・トルバプタン群 10.1% vs プラセボ 群 16.8% (P<0.001) で, HR 0.64 (95%CI 0.48 to 0.86) であ った. (2) 2 次エンドポイント ① 患者背景と腎臓 痛の既往との関連 ・ベースラインの時 点で腎臓痛の既往 を有する患者は 50.9% で, 女性の 頻度, 尿路感染症 の既往, 腎結石 の既往, 血尿の 既往を有する頻 度が高く, いず れも年齢, 性別, htTKV, eGFR で 調整後も腎臓痛 の既往と関連し た. TKV, htTKV, eGFR とは関連 がなかった. ② 患者背景と 3 年間の試験期間 中に発生した医 療介入を要する 腎臓痛との関連 ・年齢, 性別, htTKV, eGFR で調整 後に, プラセボ 群において 3 年 間の腎臓痛発生 と関連したベー スライン患者背 景は, 女性 (HR 2.15), 腎臓痛 の既往 (HR 2.15), 血尿の既往 (HR 1.75), 腎結石 の既往 (HR 1.84) であり, TKV, htTKV, eGFR とは関連がな かった. ③ トルバプタン が腎臓痛発生を 軽減するメカニ ズムの考察 ・トルバプタン 群, プラセボ群 のいずれも, 医 療介入を要する 腎臓痛発生の有 ・無で Δ TKV に 有意差はな かった. ・トルバプタン 群はプラセボ 群に比し, 尿 路感染症を 27% (P=0.02), 血 尿を 44% (P<0.001), 腎結石を 37% (P<0.001) 減 少させた.	・ TEMPO3:4 試験 の事後解析 ・ 腎臓痛の既往, 新 規発生のいずれ も, ベースライン の尿路感染, 血 尿, 腎結石の 既往といった ADPKD 関連合 併症と関連が 示唆され, ト ルバプタンは これらの合併 症発生を抑制 することで, 腎 臓痛発生の減 少につながる 可能性がある.

CQ2 トルバプタン(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
12	Gansevoort RT 2016	二重盲検 RCT の事後解析	TEMPO3:4 試験 (多人種, 129 施設, 18~50 歳の ADPKD (TKV \geq 750 ml, eCCr \geq 60) 1445 例のうち 1375 例 (トルバプタン群 864 例, プラセボ 群 451 例)	36 カ月のトルバ プタン投与	36 カ月のプラセ ボ投与	アルブミン尿の減少効果: ・観察各時点の尿中アルブミン/クレアチ ニン比(ACR)変化率の差は, 12 カ月以 降で有意となり, 36 カ月時点で 24% (95%CI, 16-32%)の差があった. さ らにアルブミン尿の減少効果は, 介入 中止後の観察期間にも持続した.	・TEMPO 3:4 試験の 事後解析 ・ベースラインの ACR が高い患者では TKV が大きく, eGFR が 低い傾向があった. 3 年間の追跡期間中, ベースライン ACR が 高いことは, より早 い eGFR 低下と関連 したが, TKV 増大率 とは関連しなかった. ・トルバプタンによる アルブミン尿の減少 は, 急性の血行動態 変化による機能的な 糸球体内圧低下によ るものではなく, 腎 組織に対する器質的 な治療効果による可 能性が示唆された
13	Devuyst O, 2017	二重盲検 RCT の事後解析	TEMPO 3:4 試験 のトルバプタン 群 961 例のうち 利尿関連有害事象 (口渇, 多尿, 夜間 尿, 頻尿, 多飲)を 呈した 750 例(トル バプタン投与を 継続した 573 例, 利尿関連有害事象 のためにトルバプ タン投与を中止し た 72 例, 他の理 由でトルバプタン 投与を中止した 105 例)	利尿関連有害事象 のためにトルバプ タン投与を中止し た 72 例	利尿関連有害事象 を呈したがトルバ プタン投与を継続 した 573 例	(1)トルバプタンによる利尿関連有害事象 を呈した例で投与中止となった患者の 背景 ・利尿関連有害事象のためにトルバプ タン投与を中止した 72 例(10%)は, 投与継続した一群に比し, より若く (36.2 \pm 7.8 vs. 38.9 \pm 7.1 歳, P=0.006), ベースラインの eGFR が より高く(88.2 \pm 22.2 vs. 80.9 \pm 20.9 ml/min/1.73 m ² , P=0.006), ベースラインの早期尿浸透圧がより 高かった(544 \pm 134 vs. 492 \pm 176 mOsm/kg, P=0.045). (2)トルバプタンの忍容性 ・3 年の試験終了時点で, 同量の治験薬 を障害服用可能と答えた患者の割合 は, トルバプタン群の 75.4%, プラ セボ群の 85.5% であった.	・TEMPO 3:4 試験の 事後解析 ・トルバプタン治療の 忍容性は比較的高い が, 若年, 腎機能が 保たれる, 早期第一 尿の浸透圧が高いと いう特徴を有する症 例では, 利尿に関し てより慎重な観察を 要する. ・オープンラベル延長 試験 TEMPO 4:4 に 参加し, トルバプタ ンが投与された 314 例についても検討さ れ, 同様の結果が裏 付けられた.
14	Watkins PB 2015	観察研究(後 ろ向ききコ ホート研究)	トルバプタンの治 験参加者 ADPKD 患者とし て, TEMPO 3:4 試験 1,445 例(トル バプタン群 961 例, プラセボ群 484 例)および TEMPO 4:4 試 験参加者 871 例 (トルバプタン群 557 例, プラセボ 群 314 例) 非ADPKD(SIADH, 心不全, 肝硬変) 患者 6,155 例(トル バプタン群 3403 例, プラセ ボ群 2,752 例)	トルバプタン投与	プラセボ投与	(1)TEMPO 3:4 試験における肝機能障害 の発生例を再検討 ①治験薬との関連が濃厚な肝障害発生 (DILIN 基準 probable 以上) ・トルバプタン群の 957 例中 16 例 (1.7%)vs プラセボ群の 484 例中 1 例(0.2%) ②Hy's Law に該当する肝機能障害 ・トルバプタン群の 957 例中 2 例 (0.2%)vs プラセボ群の 484 例中 0 例(0%) ・いずれも投薬中止により回復した. (2)TEMPO 4:4 試験における肝機能障害 の発生例を再検討 ・治験薬との関連が濃厚な肝障害発生 (DILIN 基準 probable 以上)は, TEMPO 3:4 でプラセボ群だった 5 例で生じ, 1 例は Hy's Law に該当し た. (3)非 ADPKD 患者における肝機能障害の 発生例を再検討 ・トルバプタン群とプラセボ群との間 に肝機能障害発生頻度の不均衡はみ られなかった	・全ての肝機能障害は トルバプタン開始後 3-18 カ月の間に生 じ, 内服中止後 1- 4 カ月で改善し, い ずれも肝不全や慢性 肝障害には至らな かった. ・肝機能障害の発生と TLV 投与量には関連 がみられなかった. ・非 ADPKD 患者にお いては, トルバプタ ン群とプラセボ群と の間に肝機能障害発 生頻度の不均衡はみ られなかったことか ら, ADPKD 患者は 肝傷害にたいする感 受性が高い可能性が あり, 頻回のモニタ リングが望ましい.
15	Erickson KF 2013	費用対効果分 析	1993~2012 年 に公表された論文 が対象とした ADPKD の結果を もとにした	ベースケースとし てアメリカにおけ る 40 歳で eGFR 80 の ADPKD 患 者がトルバプタン を飲み始めたと思 定	ベースケースとし てアメリカにおけ る 40 歳で eGFR 80 の ADPKD 患 者がトルバプタン を内服しなかった 場合	(1)ESKD の中央値年齢, 平均寿命 ・トルバプタン治療によって ESRD 到達 年齢中央値が 6.5 年, 余命が 2.6 年(女 性 2.8 年, 男性 2.3 年)延びる. (2)QALY ・トルバプタン治療によって, 女性は 1.2QALY, 男性は 1.1QALY 増加する. (3)Cost ・トルバプタンによって生涯の医療費 が女性で 858,300 ドル, 男性で 830,100 ドル増加する. (4)ICER ・QALY 1 年につき, 女性は 720600 ド ル, 男性は 769500 ドルを要する.	・米国の実情を基にし た報告 ・医療経済事情が異な るわが国には適用困 難であるため, 独自 に行う必要がある.

CQ3 動脈瘤

Q ADPKD 患者に対する脳動脈瘤のスクリーニングは推奨されるか？				P : Patients, Population, I : Interventions, C : Controls, Comparisons, Comparators, O : Outcomes			
文献番号	著者/発表年	研究デザイン	P	I	C	O	コメント
1	Flahault AI, 2018	prospective cohort study, decision analysis	ADPKD 患者で脳動脈瘤の家族歴あり 110 例, 家族歴なし 385 例 (観察期間の中央値 5.9 年)	スクリーニングあり (脳動脈瘤の家族歴あり群: 100 例, なし群: 81 例)	スクリーニングなし (脳動脈瘤の家族歴あり群: 10 例, なし群: 304 例)	①質調整生存年数は, スクリーニング群で 1.29 年延長. ②脳動脈瘤の同定は, 家族歴あり群で 14 例, 家族歴なし群で 5 例. ③脳動脈瘤の破裂は, 家族歴ありの群では, スクリーニングありで 1 例. 家族歴なし群では, スクリーニングありで 1 例, スクリーニングなしで 3 例. ④治療は, 家族歴のある 14 例中, 5 例に実施され, 破裂はなし. (未治療の 9 例中 1 例で破裂あり.) 家族歴ない 5 例中, 1 例に実施され, 破裂なし.	ADPKD 患者全例に対する脳動脈瘤スクリーニングは費用効果に優れ, 質調整生存年数を, スクリーニングなしに対して 1.29 年改善させる. 脳動脈瘤の家族歴を有する ADPKD 患者に限定したスクリーニングにおいても, 質調整生存年数を 0.68 年改善させる.
2	Butler WE, 1996	decision analysis	N/A	スクリーニングあり	スクリーニングなし	①20 歳の患者で, 平均余命と神経学的な障害を持たない年数がそれぞれ 0.9 年, 1.0 年延長. ②スクリーニングで脳動脈瘤が同定され, 治療された場合, 平均余命は経皮的血管形成術で 9.8 年, 開頭術で 10.8 年延長. ③医療コストはスクリーニングをしない場合よりも少ない.	平均余命, 神経学的な障害を持たない年数に対するスクリーニングの効果はスクリーニング時の年齢が上がるにつれ減少していく. スクリーニングで脳動脈瘤が同定され, 治療された場合は, 平均余命が延びる. 医療コストは, スクリーニングをしない場合よりもコストが低い.
3	Schrier RW, 2004	prospective cohort	脳動脈瘤のない ADPKD 患者 76 例 (32 例で脳動脈瘤破裂の家族歴あり), 平均 9.8 年経過観察	全例 follow up スクリーニング	なし	76 例中 2 例で脳動脈瘤を新規に指摘され, 1 例は治療適応	76 例中 2 例で脳動脈瘤を新規に指摘され, 1 例は治療適応. コストを考慮すると, 無症候性で最初のスクリーニングにて脳動脈瘤を指摘されない場合, 以後の追加スクリーニングは不要.
4	Irazabal MV, 2011	retrospective-cohort	ADPKD 患者 407 例 (90 例, 22.1% で脳動脈瘤なくも膜下出血の家族歴あり)のうち, ICA のある 38 例の患者, 平均 7.9 年経過観察	presymptomatic スクリーニング	なし	脳動脈瘤破裂による死亡例なし. 脳動脈瘤を有する症例のうち 3 例が治療対象 (クリッピング). 脳動脈瘤を有する症例 4 例のうち, 3 例が治療対象 (クリッピング) となり, 1 例は経過観察.	スクリーニングで発見される脳動脈瘤は径が小さく, 増大や破裂の危険性が少ないため, スクリーニングはくも膜下出血や多発性脳動脈瘤の家族歴を有する患者に限定すべき.
5	Nurmonen H, 2017	retrospective-cohort	脳動脈瘤を合併した ADPKD 患者 53 例	なし	脳動脈瘤を合併した ADPKD 以外の患者 4383 例	53 例中 33 例が動脈瘤性くも膜下出血発症. 破裂した脳動脈瘤は, ADPKD 患者で 6 mm と小さい. 破裂時の年齢は, ADPKD 患者では 42.8 歳であり, 対象群より約 10 歳若い.	ADPKD では, ADPKD 以外の脳動脈瘤患者より, 破裂時の脳動脈瘤サイズが小さく, 年齢も若い. ADPKD では定期的な脳動脈瘤のスクリーニングをすべきである.
6	Yoshida H, 2017	retrospective cohort	脳動脈瘤既往や治療歴のない ADPKD 患者 265 例	全例スクリーニング	なし	49 例に合計 65 個の脳動脈瘤が同定. そのうち, 6 例が治療適応. 無治療の 43 例のうち 1 例で破裂.	脳動脈瘤合併の頻度は, 女性・高齢で多く, 特に高齢女性でフォローアップが必要.
7	Neumann HP, 2012	cross-sectional study	ADPKD 患者 463 例	全例スクリーニング	なし	32 例で脳動脈瘤が同定. そのうち 19 例が治療適応.	463 例のスクリーニングで 32 例に脳動脈瘤が同定され, 19 例が治療適応となった. 32 例中 22 例は脳動脈瘤や脳出血などの家族歴がなく, 家族歴がなくともスクリーニングを考慮すべき.

CQ4 嚢胞感染

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
1	Shimano S 2018	症例報告	ADPKD 維持透析患者における、大腸 EMR 後に発症した難治性肝嚢胞感染(血液培養 2 セットから <i>Klebsiella pneumoniae</i> 検出)に対して抗菌薬全身投与にくわえて嚢胞ドレナージ術を要した症例報告	抗菌薬全身投与にくわえて嚢胞ドレナージ術		スルバクタム/セフォペラゾン x7 日間 (empiric therapy) では軽快せず、LVFX 変更にくわえて、肝嚢胞ドレナージ(入院 17 日目)で改善し入院 41 日で退院。LVFX は入院後 51 日まで使用。	難治性肝嚢胞感染に対して抗菌薬の全身投与にくわえて嚢胞ドレナージ術が奏功した
2	Mandai S 2014	症例報告	48 歳男性の sCre 5.35 mg/dL 保存期 ADPKD 患者。Helicobacter cinaedi による腎嚢胞感染/菌血症を発症。	入院前セフカペン(100 mg)2T2X 内服/日→LVFX(250 mg)1T1X 内服/日、入院後セフォタキシム点滴(1-13 日目)→メロペネム(0.5 g)×2 点滴/日(14-44 日目)+シプロフロキサシン(200 mg)×2 点滴/日(11-20, 25-43 日目)→ドキシサイクリン(50 mg)2T2X 内服/日(29 日目-)、(100 mg)2T2X 内服/日(31-49 日目)→モキシフロキサシン(400 mg)1T1X 内服/日(44-64 日目)		腎嚢胞感染は治癒した	Helicobacter cinaedi による腎嚢胞感染に対する抗菌薬治療が奏功した。
3	Nagaraju SP 2014	症例報告	ADPKD 腹膜透析患者。Klebsiella pneumoniae によるガス産生腎嚢胞感染症を発症。	2 週間の PIPC/TAZ 点滴後、4 週間の ABPC/CVA 内服		腎嚢胞感染は治癒した	Klebsiella pneumoniae によるガス産生腎嚢胞感染症に対する抗菌薬治療が奏功した。
4	Kim H 2013	症例報告	ADPKD 患者のガス産生 Escherichia coli 嚢胞感染した 1 例	1 週間のシプロフロキサシン(400 mg)点滴/日で効果なかったため入院となり、嚢胞ドレナージを行い 6 日間の嚢胞内シプロフロキサシン(100 mg/500 cc)注入/日で改善し、退院後さらに 6 週間のシプロフロキサシン内服を行った。		腎嚢胞感染は治癒した	抗菌薬シプロフロキサシン静脈内全身投与と嚢胞内抗菌薬シプロフロキサシン注入によりガス産生 Escherichia coli 嚢胞感染は治癒した。
5	Öncü S 2013	症例報告	Brucella abortus による腎嚢胞感染に対し、治療奏功を得た ADPKD の 1 例報告	日間のセフトリアキソン(2 g)×1 点滴/日の後、10 日間のドキシサイクリン(100 mg)×2/日+リファンピシン(900 mg)/日治療でも奏功せず、嚢胞ドレナージを行い、シプロフロキサシン(400 mg)×2/日を追加し 3 剤で 2-3 日治療を行ったところ改善を認めた。退院後、更に 4 週間の抗菌薬内服治療を行った。		腎嚢胞感染症は治癒した	Brucella abortus による腎嚢胞感染に対し、嚢胞ドレナージ(抗菌薬 3 剤併用治療で奏功を得た。
6	Himeno A 2013	症例報告	Salmonella sp による難治性嚢胞感染にて永眠された 1 例報告	まず MEPM(0.5 g)×1 点滴/日開始。入院 7-9 日でモキシフロキサシン(MFLX)(400 mg)点滴/日、19-23 日でバズフロキサシン(PZFX)(300 mg)点滴/日投与。入院後 51 日目で再度発熱を認め、血液培養 2 セットから再度 Salmonella sp 検出あり。MEPM(0.5 g)×1 点滴/日		Salmonella sp による難治性嚢胞感染にて、MEPM による抗菌薬点滴治療でも状態は悪化し永眠された。	血液検査所見にて炎症反応高値持続あるにも関わらず、発熱の有無のみで抗菌薬を一旦中止され、その後再燃している。
7	Rodrigues L 2012	症例報告	腎移植後 ADPKD 患者の肝嚢胞感染の 1 例報告	CT ガイド下に感染性肝嚢胞ドレナージ術施行し、βラクタム系抗菌薬とメトロニダゾール点滴と MMF 休薬による免疫抑制軽減した。臨床症状は改善を認めたが、7 日後の CT で再燃と考えられ、再度嚢胞ドレナージ術施行しチューブ留置。さらに 14 日間の MEPM 投与。		肝嚢胞感染は治癒した	Enterobacter aerogenes による肝嚢胞感染に対して、嚢胞ドレナージ 2 回と抗菌薬治療で改善を認めた

CQ4 嚢胞感染(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
8	Yang CC 2012	症例報告	almonella Choleraesuisによる腎嚢胞感染の1例報告	セフトリアキソン(1 g/12 hr)x4日間(empiric therapy)では軽快せず、嚢胞ドレナージ及びシプロフロキサシン(200 mg/12 hr)x5日間で解熱。しかし同治療11日目に熱発しシプロフロキサシン(5 mg/dL)の嚢胞内投与x3週間および経口シプロフロキサシン(250 mg/12 h)x4週間を実施。		腎嚢胞感染は治癒した。	難治性腎嚢胞感染に対して抗菌薬の嚢胞内投与は有効な代替療法となりうる。
9	Yang CC 2012	症例報告/ レター	Salmonella Choleraesuisによる腎嚢胞感染の1例報告	セフトリアキソン(1 g/12 hr, empiric therapy)では軽快せず、嚢胞ドレナージ及びシプロフロキサシン(200 mg/12 hr)で解熱。しかし同治療11日目に熱発しシプロフロキサシン(5 mg/dL)の嚢胞内投与を実施。		腎嚢胞感染は治癒した。	難治性腎嚢胞感染に対して抗菌薬の嚢胞内投与は有効な代替療法となりうる。
10	Idrizi A 2011	症例集積	尿路感染症を発生した108人(抗菌薬投与を受けた。47人は嚢胞感染、41人は腎盂腎炎、20人は膀胱炎)	基本的にフルオロキノロンまたはトリメトプリムにて治療されたが、敗血症に伴う腎機能増悪症例では第三世代セファロスポリンが使用		起因菌の大部分はグラム陰性菌(E.coli, Klebsiella, Proteius, Pseudomonas)であった。抗菌薬による効果は一樣ではなかった。	“嚢胞感染”群には、画像診断、細菌学的診断に基づかない、除外診断的な症例が含まれている。また、個々の抗菌薬の治療成績について具体的な記載がない。
11	Katano K 2011	症例報告	肝嚢胞感染を来した71歳のADPKD女性透析患者の1例報告	薬剤感受性に基づく抗菌薬投与を実施したが、low grade feverは遷延し、そのためMRIを実施した。拡散強調像で肝感染像が特定され、嚢胞ドレナージ、洗浄、ミノサイクリンの嚢胞内注入を実施		肝嚢胞感染は治癒した	MRI拡散強調像は感染像の特定に効果がある。
12	Singh S 2011	症例報告	肝嚢胞感染を来した59歳のADPKD女性患者の1例報告	種々の検査、PET-CTから、アメーバ性腸炎および肝嚢胞周囲にある肝実質感染(非アメーバ性疑い)の診断を得た。前者に対してメトロニダゾール、パロモマイシンを、後者に対してエルタペネム(6週間)と、それに引き続きスルファメトキサゾール/トリメトプリムまたはシプロフロキサシン、ドキシサイクリンの経口投与を実施		アメーバ性腸炎と肝感染症は治癒した	多発性嚢胞腎、多発性嚢胞肝を有する患者だが、提示された画像に嚢胞感染があるか否か判別が難しい。
13	Desouza RM 2009	症例報告	難治性肝嚢胞感染のADPKDの1例報告	E.coli, Acinetobacter baumanniiの菌血症に対する抗菌薬治療歴のある多発性嚢胞腎患者が、A.baumanniiによる敗血症を来し、PET-CTによる肝嚢胞感染の診断ののち、抗菌薬治療(メロペネム、ゲンタマイシン)および引き続き腹腔鏡下肝嚢胞開窓術を実施		肝嚢胞感染は治癒した	嚢胞感染症の局在診断、治療管理にPET-CTは有用である。
14	Sallée M 2009	症例集積	1998年1月から2008年8月までにNecker Hospitalに嚢胞感染症で入院した33人のADPKD患者(41エピソード)、29人(31エピソード)が腎嚢胞感染(6例; definite, 25例; likely)。4人(6エピソード)が肝嚢胞感染(2例; definite, 4例; likely)。	初期治療が、βラクタム系抗菌薬単剤; 6例、ニューキノロン系抗菌薬単剤; 12例、併用投与; 19例		嚢胞感染患者から検出されたE. coliのうち27%がβラクタム系抗菌薬耐性、Staphylococcus aureusとEnterococcus speciesの半数にメチシリンやアモキシシリン耐性菌を認めた。初期有効率は、βラクタム系抗菌薬単剤では33%であるが、ニューキノロン系抗菌薬単剤では66%であり、ニューキノロン系抗菌薬の方が良好であった。2剤の抗生剤の併用投与では、75%以上の有効率であった。	嚢胞感染の治療には、ニューキノロン系抗菌薬はβラクタム系抗菌薬よりも有効率が高かった。併用投与では、効果が増す。

CQ4 嚢胞感染(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
15	Hiyama L 2006	症例報告	腎嚢胞感染を来した 30 歳の ADPKD 女性患者の 1 例報告	レボフロキサシン, アンピシリン投与+腎嚢胞ドレナージ術を施行		腎嚢胞感染は治癒した。嚢胞液/血清濃度比は, レボフロキサシン 0.96 に対して, アンピシリンは 0.4 であった。	レボフロキサシンは, アンピシリンよりも嚢胞液への移行性が良好であった。
16	Chow KM 2005	症例報告/ レター	38 歳の ADPKD, 透析患者の 1 例報告	両側腎摘出術(腎細胞癌の診断)の際, 500 mg のバンコマイシン静脈内投与を実施し, バンコマイシンの血中, 嚢胞中濃度(投与後 3 時間値, 4 時間値)を測定する。		血中バンコマイシン濃度は投与後 3 時間値で血中 12.07 ug/mL である一方, 嚢胞内濃度は 3 時間値, 4 時間値ともに検出感度以下(0.6 ug/mL)であった。	バンコマイシンの嚢胞内移行性は高くない
17	Palou J 1998	症例報告	腎嚢胞感染を来した 54 歳の ADPKD の 1 例報告	経口トリモキサゾールで治療されたが効果なく, 経口シプロフロキサシンが開始されたが効果なく, ドレナージ後にセフォタキシム+アズトレオナムの経静脈的投与が行われた。その後再発し, メロペナム+バンコマイシンで治療。		経口シプロフロキサシンでも効果なく, 腎嚢胞ドレナージ術が施行された。ドレナージは 10 日間留置された。セフォタキシム+アズトレオナムの経静脈的投与に変更された。その後, 再び発熱し, メロペナム+バンコマイシンの投与に変更され, ドレナージを再施行された。さらにクロラムフェニコールが追加された。48 時間後に解熱した。その後, セフィキシムによる抗菌薬治療が 1 カ月行われた。	抗菌薬治療は, コトリモキサゾールまたはキノロンで始められるべきだ。セカンドラインの抗菌薬は, セフォタキシム, バンコマイシンまたは, クロラムフェニコールでされるべきである。これに反応しなければ, 経皮的嚢胞ドレナージを行うべきである。
18	Rossi SJ 1993	症例報告	尿培養にて E.coli 陽性の腎嚢胞感染を呈する ADPKD の 33 歳女性	シプロフロキサシン 1200 mg/day-DIV7 日間から, 1500 mg/day 経口投与 14 日間		速やかに腎嚢胞感染症は改善した。	高容量のシプロフロキサシンは, E-coli による腎嚢胞感染に有用であった。
19	Chapman AB 1990	症例報告	腎嚢胞感染を来した 31 歳の ADPKD の 1 例報告	バンコマイシン+ゲンタマイシンで治療を開始したが, 効果なく, クロラムフェニコールに変更したところ, 解熱した。14 日間経静脈的に投与したのち, 1 カ月経口投与が行われた。6 カ月後に再発し, 嚢胞ドレナージを受けた。嚢胞液培養から, Staphylococcus aureus が検出され, 抗菌薬をクロラムフェニコールからバンコマイシンに変更された。その後も症状が改善しなかったが, 2 回の嚢胞ドレナージを追加され, 解熱した。4 週間のバンコマイシン治療が行われた。		難治性嚢胞感染が, 繰り返し嚢胞ドレナージを行ったことで完治した。	脂溶性抗菌薬で完治せず, ドレナージを要した症例
20	Telenti A 1990	症例集積	Mayo Clinic に肝嚢胞感染にて, 1978~1988 年に入院した ADPKD 患者 5 人。透析患者 1 人, 慢性腎不全保存期 1 人。	シプロフロキサシン(250 mg 2 回/日)経口投与, クロラムフェニコール(250 mg 3 回/日)経静脈投与。投与後, 5-7 時間で血清, 肝嚢胞液濃度を測定した。		2 人の患者でシプロフロキサシンの嚢胞液濃度は, 血清濃度の 2.3~4.8 倍であった。別の 1 人の患者で, シプロフロキサシン投与後 30 時間で, 血清濃度が検出されなかったが, 嚢胞液濃度は治療域の濃度が保たれていた。クロラムフェニコールは, 嚢胞液濃度が血清と同等であった。	シプロフロキサシンは肝嚢胞において, 嚢胞液では, 血清以上に濃度が濃縮する。
21	Elzinga LW 1988	症例集積	7 人の ADPKD 患者(男性 4 人, 女性 3 人)2 人 HD, 1 人 CAPD。2 人は嚢胞感染あり。	シプロフロキサシン 150 mg/day 経口投与 1~14 日間受け, 嚢胞穿刺を受けた。合計 70 嚢胞からサンプルを採取した。		シプロフロキサシンの嚢胞内濃度/血清濃度比は, 平均 2.5±0.4 と良好であった。シプロフロキサシンの E. coli, Proteus mirabilis に対する殺菌力は良好であったが, Pseudomonas aeruginosa, Strept. faecalis, staphylococcus epidermidis に対する殺菌力は良好ではなかった。	シプロフロキサシンの ADPKD の嚢胞内への透過性は良好である。グラム陰性桿菌以外の細菌に対する殺菌力は十分でなかった。

CQ4 嚢胞感染(つづき)

文献番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
22	Schwab SJ 1987	症例集積	Washington University Medical Center に、1982 年～1985 年に腎の感染症で入院した ADPKD 患者 21 人、透析患者 2 人、男性 3 人、女性 18 人。	水溶性抗菌薬(アンピシリン+アミノグリコシド)で初期治療後に、5 日しても改善がなければ脂溶性抗菌薬(クロラムフェニコール+ST 合剤)に変更した。		26 ケースのうち、15 ケースは腎嚢胞感染、11 ケースは renal parenchymal infection と考えられた。グラム陰性桿菌が起因菌として多く、腎嚢胞感染の 92%、renal parenchymal infection の 100% を占めた。15 ケースの腎嚢胞感染のうち、1 ケースでしか初期治療で改善せず、脂溶性抗菌薬に変更して 83% が改善した。renal parenchymal infection は、初期治療にて全て改善した。	水溶性薬剤による治療が効きにくい症例が腎嚢胞感染で、効きやすい症例が renal parenchymal infection と考えられた。嚢胞感染には脂溶性抗菌薬が効果があった。
23	Schwab SJ 1986	症例報告	腎嚢胞感染を来した 63 歳の ADPKD の 1 例報告	トリメトプリム+スルファメトキサゾール投与		腎摘した右腎臓で、20 個の嚢胞から嚢胞液を採取した。近位嚢胞では、平均トリメトプリム濃度 16.1 ± 0.8 μg/ml、平均スルファメトキサゾール濃度 94.7 ± 13.0 μg/ml、遠位嚢胞では、平均トリメトプリム濃度 227.8 ± 16.8 μg/ml、平均スルファメトキサゾール濃度 9.7 ± 3.6 μg/ml。血清トリメトプリムピーク濃度 9.8 μg/ml、平均濃度 5.4 μg/ml、血清スルファメトキサゾールピーク濃度 136.0 μg/ml、平均濃度 65.0 μg/ml。	脂溶性抗菌薬でも、嚢胞内濃度が高くない可能性がある。
24	Muther RS 1981	症例集積	6 人の多発性嚢胞腎患者、4 人透析、1 人保存期腎不全、1 人腎機能正常、1 人のみ腎嚢胞感染あり。	抗菌薬(セファロスポリン、チカルシリン、ゲンタマイシン、トブラマイシン)を投与。投与開始後 36-48 時間を経て、最終投与後 4-6 時間で嚢胞穿孔施行。		抗菌薬濃度比(嚢胞液/血清)の平均値は、全ての抗菌薬で 0.25 以下と低く、腎機能や嚢胞容積には関係なかった。近位糸球体由来の腎嚢胞では、遠位糸球体由来の腎嚢胞よりも高い抗菌薬濃度が認められた。	全て水溶性抗菌薬のみで検討され、嚢胞内への透過性が悪いことが示された。
25	Steve J 1985	症例報告	5 人の ADPKD 患者	初期治療が無効であった患者に、クロラムフェニコールを投与		ケース 1: 57 歳女性、血液培養 E-coli、トブラマイシン+アンピシリンで治療されたが無効で、クロラムフェニコールを開始したところ、著効した。ケース 2: 29 歳男性、血液培養 E-coli、アンピシリン+ゲンタマイシンで改善せず、クリンダマイシン+セファマンドールに変更したが改善せず、嚢胞ドレナージを行い嚢胞液培養で E-coli 陽性、クロラムフェニコールを開始したところ、すぐに改善した。その後、緑膿菌が生えて、アミノグリコシドによる治療を受けた。ケース 3: 53 歳女性、尿培にて E-coli 陽性、スルファフラゾール+アンピシリンが無効で、クロラムフェニコールが著効した。ケース 4: 63 歳女性、尿培養 E-coli、アンピシリンが無効でクロラムフェニコールが著効した。ケース 5: 血培 E-coli、アンピシリン+ゲンタマイシンが無効で、クロラムフェニコールが著効した。	クロラムフェニコールは、難治性嚢胞感染の治療として有効である
26	Ishizuka E 1984	症例報告	4 人の ADPKD 患者	抗菌薬治療		ケース 1: 41 歳女性、CTMにて改善。ケース 2: 58 歳女性、CTMにて改善。ケース 3: 30 歳女性、SBPC+DKBにて改善。ケース 4: 41 歳女性、尿培養 E-coli、CTZ+CBPC+DKBにて完治せず、巨大な感染性嚢胞について嚢胞ドレナージ施行。	直径 6 cm 以上の感染性嚢胞は、ドレナージを行うべき

CQ4 嚢胞感染(つづき)

文献 番号	著者 発表年	研究 デザイン	P	I	C	O	コメント
27	Schwab SJ 1983	症例報告	腎嚢胞感染を来した 54 歳の ADPKD の 1 例報告	ゲンタマイシン (80 mg 72 時間毎), クリンダマイシン (300 mg 6 時間毎) に投与。7 日後に右腎摘施行。摘出腎の 16 嚢胞液を検討した。		ゲンタマイシン嚢胞液濃度 (近位嚢胞: $1.3 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$, 遠位嚢胞: $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$), ゲンタマイシン血清濃度 $3.8 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ で, 血清濃度よりも嚢胞液濃度が低かった。一方, クリンダマイシンは, 嚢胞液濃度 (近位嚢胞: $9.2 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$, 遠位嚢胞: $34.0 \pm 5.2 \mu\text{g/mL}$), 血清濃度 $4.0 \pm 3.8 \mu\text{g/mL}$ と血清よりも嚢胞液の方が濃度が高かった。クリンダマイシンの嚢胞液濃度は, 近位嚢胞より遠位嚢胞が高かったが, 移行性は, 嚢胞液の PH に逆相関していた。	クリンダマイシンは, ゲンタマイシンと比べて, 嚢胞液への移行性が非常に良好であった。
28	Bennet WMM, 1985	症例集積	10 人の ADPKD 患者。透析患者 4 人, 保存期腎不全 3 人。嚢胞感染症 1 人。	抗菌薬を投与後 1 時間以内に腎嚢胞穿刺を受けて, 抗菌薬濃度を測定		アミノグリコシド, セフォタキシムは, 嚢胞液濃度が検出感度以上まで上昇しない症例が多く見られた。アンピシリンは, 2 例中 1 例で検出されなかった。クリンダマイシン, エリスロマイシン, メトロニダゾール, ST 合剤は, 血清濃度と比較すると嚢胞液濃度は一般に低値であったが, MIC 以上の濃度には達していた。バンコマイシンは, 検出されない症例が約半数で見られた。	水溶性薬剤のアンピシリンでも, 嚢胞液濃度が上昇した症例が 1/2 例あり。脂溶性薬剤のバンコマイシンは約半数で感度以上に至らなかった。