

前文

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)は最も多い遺伝性腎疾患であり、60歳までに約半数が末期腎不全に至る。両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、高血圧や肝嚢胞、脳動脈瘤などを合併する。わが国の現在の患者数合計を推計すると31,000例になり、4,033人に1人がADPKD患者と推定されているが、最新の単施設の報告では、日本人730~1,471人に1人がADPKD患者と推定され、多くの患者が本疾患に罹患しており、日常臨床で本疾患患者の診療にあたる機会は多いと考えられる。

本ガイドラインは、非専門医を対象に作成されており、「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020」^aをもとに別項として17-3-1「ADPKD患者における腎臓専門医・専門医療機関の受診」、17-3-2「ADPKD患者におけるトルバプタン治療」、17-3-3「ADPKDに対する降圧療法」の3つの重要なポイントに関して解説を行った。

ADPKD患者では腎腫大が進行していても腎機能が正常である場合が多くみられる。しかしながら、早期からの治療介入が大切であることが明らかとなってきているため、どのタイミングで腎臓専門医・専門医療機関に紹介すべきかは、重要なポイントである。また、画像検査で非典型的像のためADPKDの診断に迷う場合にも専門医に紹介することが記載されている。また、根本的治療薬であるトルバプタン治療に関しては、適応・効果や使用に関する注意点が解説されており、より多くの患者が安全に治療の恩恵を受ける機会が得られることを期待している。さらに降圧治療に関しては、降圧目標・RA系阻害薬の使用・降圧治療による効果などが解説されている。特に50歳未満でeGFR>60 mL/分/1.73 m²かつ降圧療法に忍容性があるADPKD患者に対する厳格な降圧療法の提案もされ、これまでの降圧目標と変わっている点について、非専門医にも知っていただきたく記載した。

本ガイドラインは、ADPKD診療においての一部分の解説となっているが、非専門医が本書と「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン」^aを併用することで、ADPKDに対する理解がさらに深まり、専門医との連携がより円滑なることを期待して作成した。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_PKD_guideline2020.pdf 2020.1016 アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 患者は腹部超音波などの画像検査で腎臓に複数の嚢胞が認められて医療機関を受診する。ADPKDは進行性で加齢とともに腎機能が低下していく疾患であり、ADPKDの疑いあるいは診断された患者は、腎臓専門医と連携して診療を行っていくことが好ましく、腎臓専門医への受診を推奨する。

【解説】

ADPKDは、その多くは健康診断や人間ドックなどの腹部超音波・CT・MRI検査で腎臓や肝臓に複数の嚢胞が認められて医療機関を受診する。2021年6月に改訂された「腹部超音波検診判定マニュアル改訂版(2021年)」¹では、「5個以上の嚢胞を両側腎臓に認める」場合に「D2(要精検)」となったため、今後受診者が増えることが予想される。また、高血圧、腹痛・背部痛、腹部膨満感、肉眼的血尿などの症状や検尿異常や腎機能異常の指摘によって受診され、腹部超音波などで嚢胞が認められる場合もある。

ADPKDは進行性で加齢とともに腎機能が低下していく疾患であり、いずれかの段階で腎臓専門医への受診が必要になる。

その詳細を示す。

1. ADPKDの診断に迷う患者

嚢胞の数が少ない場合、腎臓の腫大が認められないような場合、まずADPKDかどうかを判断する必要がある。

この場合は、ADPKDの診療を行っている腎臓専門医の受診が勧められる。

2. ADPKDと診断された患者

ADPKDでは患者ごとに大きく病状が異なるので、その病状を把握するために必要な検査を行う。

・CKDのステージを知るために、eGFR、尿蛋白/Cr比を測定する。

・頭部MRIで脳動脈瘤のスクリーニングを行う。

・腹部CTあるいは腹部MRIでTKVの測定を行う。

これらの検査ができない場合は、ADPKDの診療を行っている腎臓専門医の受診が勧められる(なお受診まで期間が長くなるようであれば、頭部MRIで脳動脈瘤のスクリーニングをすることが望ましい)。

①トルバプタンの適応と考えられる場合：「TKV 750 mL以上、年間増大率5%以上」かつ「eGFR > 15」が適応基準となる。基準を満たした場合は、トルバプタン治療を行っている施設に紹介する。

②ADPKDと診断された患者で、CKD重症度分類ヒートマップで赤色部分の場合：トルバプタンの適応でなくても、CKDとしての診療を行う必要があるため、腎臓専門医受診が勧められる。かかりつけ医との併診も可能である。

③嚢胞感染・嚢胞出血・疼痛などの突発的合併症が起こった場合：発熱やCRP高値が持続し、抗菌薬治療に抵抗性な場合、肉眼的血尿の持続、貧血を伴うような嚢胞出血を認めた場合などには、腎臓専門医への紹介が勧められる。

引用文献

1. 日本消化器がん検診学会 超音波検診委員会 腹部超音波検診判定マニュアルの改訂に関するワーキンググループ. 腹部超音波検診判定マニュアル改訂版(2021年). 日消がん検診誌2022; 60: 123-81.

17-3-2

ADPKD 患者におけるトルバプタン治療

【解説要旨】 急速に進行する、もしくは急速な進行が予想される成人ADPKD患者に対し、利尿に伴う有害事象に留意し、肝機能検査値をモニタリングしたうえで、腎機能低下の抑制を目的としたトルバプタン治療を推奨する。

【解説】

バソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンは、2014年3月にADPKD治療薬として、世界に先駆けて日本において承認された。トルバプタンの有効性は、TEMPO 3:4試験¹およびREPRISÉ試験²の2つのRCTにより検証されている。TEMPO 3:4試験では、TKV 750 mL以上かつ推算CCr 60 mL/分以上のADPKD患者において、トルバプタン治療による腎容積増大抑制効果と腎機能低下抑制効果が示された¹。REPRISÉ試験では、eGFRが25~65 mL/分/1.73 m²の18~55歳またはeGFRが25~44 mL/分/1.73 m²の56~65歳のADPKD患者において、トルバプタン治療による腎機能低下抑制効果が示された²。またTEMPO 3:4試験のサブ解析では、医療介入を要する腎臓痛の発生抑制³、尿中アルブミン排泄抑制⁴、降圧⁵、さらに日本人における腎保護効果も示されている⁶。

トルバプタンによる早期介入の有効性は、TEMPO 3:4試験のオープンラベル延長試験であるTEMPO 4:4試験において検証され、早期介入によるTKVの増大率抑制効果が示された⁷。腎機能に関しては、TEMPO 3:4試験¹およびREPRISÉ試験²の結果に基づいた腎機能変化のシミュレーションがなされている。早期からトルバプタンで介入することにより、末期腎不全になるまでの期間がより延長することが示されており、米国の急速進行性ADPKDに対するトルバプタン治療実践ガイド⁸にも記載されている。

TEMPO 3:4試験の最頻用量別の解析では、腎容積増大抑制効果はトルバプタン用量依存的であった¹。また、日本からの前向き観察研究では、体重調節後の1日平均トルバプタン投与量とeGFR年間変化率

の有意な正の相関関係が示された⁹。トルバプタンのADPKDに対する腎保護効果は、用量依存性を示す可能性がある。

一方で副反応に関しては、TEMPO 3:4試験において、トルバプタン群ではプラセボ群と比較して、多飲が3倍(10.4% vs. 3.5%)、多尿が2.2倍(38.3% vs. 17.2%)、頻尿が4.3倍(23.2% vs. 5.4%)と、利尿薬としての薬理作用による有害事象が高頻度であった。肝機能障害に関するサブ解析¹⁰では、基準値上限の3倍を上回るALT上昇の発生頻度が、プラセボ群で1.0%であるのに対しトルバプタン群では4.4%と高かった。トルバプタン投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止する必要がある。

急速進行性の成人ADPKD患者に対するトルバプタン治療は、「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020」において、唯一「推奨グレード1A」の治療法として記載されている^a。トルバプタンの処方にはe-learning(<https://www.otsuka-elibrary.jp/var/pkdel/>)を受講した医師のみが可能である。なお、eGFRが15 mL/分/1.73 m²未満の重篤な腎障害を伴う場合は、有効性と安全性が検討されておらず、ADPKDの治療目的としてのトルバプタン処方は禁忌となるため注意が必要である。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_PKD_guideline2020.pdf 2020.1016 アクセス

引用文献

1. Torres VE, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 2407-18.
2. Torres VE, et al. N Engl J Med 2017 ; 377 : 1930-42.
3. Casteleijn NF, et al. Am J Kidney Dis 2017 ; 69 : 210-9.
4. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 2016 ; 31 : 1887-94.
5. Heida JE, et al. J Am Soc Nephrol 2021 ; 32 : 1801-12.
6. Muto S, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 867-77.
7. Torres VE, et al. Nephrol Dial Transplant 2018 ; 33 : 477-89.
8. Chebib, et al. J Am Soc Nephrol 2018 ; 29 : 2458-70.
9. Akihisa T, et al. Kidney360 2021 ; 2 : 1148-51.
10. Watkins PB, et al. Drug Saf 2015 ; 38 : 1103-13.

* * *

17-3-3

ADPKD 患者における降圧療法

【解説要旨】 高血圧はADPKD患者の50～80%で認められる最も頻度の高い合併症である。ACE阻害薬もしくはARBによる降圧療法は、蛋白尿を抑制し**末期腎不全**への進展抑制効果が期待できる^a。50歳未満でeGFR>60 mL/分/1.73 m²のADPKD患者では、血圧110/75 mmHg未満の厳格な降圧療法は、めまいやふらつきの副作用に注意が必要であるが、アルブミン尿、左心肥大、腎容積増大速度の改善効果が示されており¹、特に腎不全への進行が速いと予想されるMayoクラス分類Class I D～I E患者ではeGFR低下抑制効果も期待できる²。以上から高血圧を伴うADPKD患者における降圧療法は、ACE阻害薬もしくはARBを中心に、CKDに準じて^b血圧140/90 mmHg未満、蛋白尿陽性患者では130/80 mmHg未満を目標として実施する。さらに50歳未満でeGFR>60 mL/分/1.73 m²かつ忍容性のある患者に限って110/75 mmHg未満の厳格な降圧療法を実施することを提案する^a。

【解説】

高血圧はADPKD患者の約半数で腎機能が悪化する前より認められ、その平均発症年齢は30歳代である^{3,4}。高血圧はTKVとともに腎機能悪化の予後予測指標であり、高血圧発症年齢が若いほど腎不全のリスクは高くなる⁵。ADPKDでは、腎嚢胞が拡大することで腎実質に虚血性変化が生じ、レニン分泌亢進をきたすことが高血圧の病態に関与すると考えられている^{3,4}。

高血圧を伴うADPKD患者に対し、RA系阻害薬による降圧療法のSRに該当した16件^{1,6~20}のエビデンス総体評価では、ACE阻害薬もしくはARBは、Crの2倍化・GFR 50%低下・**末期腎不全**の複合アウトカムを改善させ、蛋白尿抑制効果があることが中等度のエビデンスで示された。ただし、総死亡の抑制、腎機能低下速度の抑制、アルブミン尿抑制、心肥大抑制、腎容積増大抑制効果については十分なエビデンスは示されなかった^a。

厳格な血圧管理に関して、HALT-PKD study A¹では、50歳未満でeGFR 60 mL/分/1.73 m²以上のADPKD患者において、厳格な降圧療法(降圧目標値95/60～110/75 mmHg)によりアルブミン尿抑制効果(厳格降圧群-3.77%/年 vs. 通常降圧群2.43%/年)、左室心筋重量係数(LVMI)の改善(厳格降圧群-1.17 g/m²/年 vs. 通常降圧群-0.57 g/m²/年)、腎容積増大

抑制効果(1年あたりのTKVを14.2%抑制)が示された。身長で補正した両腎容積(HtTKV)と年齢で分類したMayoクラス分類は、**末期腎不全**への進行の早さを予測できるADPKDリスク分類として世界中で広く用いられている^a。Mayoクラス分類を用いたHALT-PKD study Aのサブ解析が実施され、腎不全への進行が速いと予想されるClass ID～IE患者群では、厳格な降圧療法によってeGFR低下抑制効果が示された²。一方、厳格降圧群では80.7%と有意にめまいやふらつきの症状が多かった。またMDRD研究²⁰では、腎機能低下を伴うADPKD患者(GFR 13～24 mL/分/1.73 m²)に対する厳格な血圧管理はGFRをより悪化させる可能性が指摘されている。厳格な血圧管理に対する患者の意見として、「**エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020**」^aの推奨決定会議の際に患者代表から、これまで十分な治療法が確立されていないADPKDでは、厳格な降圧療法に対する患者の期待は非常に大きいとの声が上がった。

以上から高血圧を伴うADPKD患者における降圧療法は、ACE阻害薬もしくはARBを中心に、CKDに準じて^b140/90 mmHg未満(蛋白尿を合併した場合は130/80 mmHg未満)を目標に管理を行う。さらに50歳未満でeGFR>60 mL/分/1.73 m²かつ降圧療法に忍容性がある患者に限って、110/75 mmHg未満

の厳格な降圧療法を実施することを提案する^a。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_PKD_guideline2020.pdf 2020.10.16 アクセス
- b. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.16 アクセス

引用文献

1. Schrier RW, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2255–66.
2. Irazabal MV, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 1857–65.
3. Bell PE, et al. *Kidney Int* 1988 ; 34 : 683–90.
4. Chapman AB, et al. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1091–6.
5. Cornec-Le Gall E, et al. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 942–51.

6. Cadnapaphornchai MA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 820–9.
7. Jafar TH, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 265–71.
8. Bolognani D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 : Cd010294.
9. Xue C, et al. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 42515–29.
10. van Dijk MA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 2314–20.
11. Maschio G, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939–45.
12. Nutahara K, et al. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 99 : c18–23.
13. Zeltner R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 573–9.
14. Ecder T, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 427–32.
15. Nakamura T, et al. *Am J Med Sci* 2005 ; 330 : 161–5.
16. Ulusoy S, et al. *Ren Fail* 2010 ; 32 : 913–7.
17. Nakamura T, et al. *Am J Med Sci* 2012 ; 343 : 46–51.
18. Torres VE, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2267–76.
19. Schrier R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1733–9.
20. Klahr S, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2037–47.

* * *