

12

多発性嚢胞腎

CQ 1

降圧療法は高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C1 降圧療法が高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制する可能性がある。

背景・目的

ADPKD(常染色体優性多発性嚢胞腎)では高血圧の発症頻度が高い。本態性高血圧に比べて ADPKD の高血圧は若年から発症することが多い。また嚢胞が大きくなる前や腎機能が正常なときから認められ、一般的に降圧療法が行われている。

解説

降圧療法が高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制する可能性があると考えられる。ただし降圧薬の種類については、Ca 拮抗薬ならびに利尿薬の使用が RA 系阻害薬や β 遮断薬に比較して腎機能を悪化させる可能性が示唆されたが、それを結論づけるには証拠不十分である。なお今回のクリニカルレビューは、腎機能障害進行に関するものであり、心血管系への影響(左室筋重量係数など)や尿蛋白(尿中アルブミン)減少については考慮していない。

1. 降圧薬の種類

ACE 阻害薬による降圧療法では、2 件の RCT^{1,2)}ならびに 1 件のコホート研究³⁾において、降圧療法が腎機能障害進行を抑制することが示された。一方、1 件のメタ解析⁴⁾、2 件の RCT^{5,6)}においては、腎機能障害進行の抑制は認められなかった。

ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬を比較した研究では、2

件の RCT^{7,8)}で腎機能障害進行抑制に差はなかったが、1 件のコホート研究⁹⁾では Ca 拮抗薬が ACE 阻害薬に比較して有意に腎機能障害進行を抑制した。また ARB と Ca 拮抗薬を比較した研究では、1 件の RCT¹⁰⁾で ARB が Ca 拮抗薬に比較して有意に腎機能障害進行を抑制した。さらに 1 件の後ろ向き観察研究¹¹⁾では、腎機能障害進行に寄与する危険因子として唯一 Ca 拮抗薬の使用があげられた。

ACE 阻害薬と β 遮断薬を比較した研究では、2 件の RCT^{6,12)}で、腎機能障害進行抑制に差はなかった。また ACE 阻害薬と利尿薬を比較した研究では、1 件の非 RCT¹³⁾で、利尿薬が ACE 阻害薬に比較して腎機能障害をより進行させた。

2. 降圧目標

1 件の RCT²⁾では、強化降圧療法群(平均動脈圧 93.3(126/77)mmHg)は標準降圧療法群(平均動脈圧 98.4(134/81)mmHg)に比較して有意に末期腎不全への進行を抑制した。しかし、2 件の RCT^{6,9)}では、強化降圧療法群(平均動脈圧 <97 あるいは <120/80 mmHg)と標準降圧療法群(平均動脈圧 >97 あるいは <135~140/85~90 mmHg)において腎機能の変化に有意差は認められなかった。

以上のように、現時点では ADPKD における降圧目標は明確に規定できないため、CKD における降圧療法(第 4 章)に準じて治療を行う。

文献検索

PubMed(キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, antihypertensive agents)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 820-9.(レベル 2)
2. Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.(レベル 2)
3. Schrier RW, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 678-85.(レベル 4)
4. Jafar TH, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 265-71.(レベル 1)
5. Maschio G, et al. N Engl J Med 1996 ; 334 : 939-45.(レベル 2)
6. van Dijk MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 2314-20.(レベル 2)
7. Ecder T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 427-32.(レベル 2)
8. Schrier R, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 1733-9.(レベル 2)
9. Kanno Y, et al. QJM 1996 ; 89 : 65-70.(レベル 4)
10. Nutahara K, et al. Nephron Clin Pract 2005 ; 99 : c18-23.(レベル 2)
11. Mitobe M, et al. Clin Exp Nephrol 2010 ; 14 : 573-7.(レベル 4)
12. Zeltner R, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 573-9.(レベル 2)
13. Ecder T, et al. Am J Nephrol 2001 ; 21 : 98-103.(レベル 3)

CQ 2

ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード B ADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂の危険性も高いため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。

背景・目的

ADPKD の腎外病変として脳動脈瘤があげられ、生命予後に影響を与えることは知られている。ここではADPKDの脳動脈瘤のスクリーニングは生命予後を改善するのか検討した。

解説

ADPKD において脳動脈瘤の罹病率は高く、その破裂の危険性も高いことから、スクリーニングにて脳動脈瘤を発見し、必要に応じて治療を行うことで生命予後を改善する。頭部MRA(磁気共鳴血管造影)で脳動脈瘤がない場合でも3～5年ごとのスクリーニングを推奨する。

1. ADPKDにおける脳動脈瘤破裂の生命予後

脳動脈瘤はADPKDの腎外病変として広く知られ

ており、多数の研究発表がなされてきた。ADPKD において、脳動脈瘤による死亡率は4～7%であり、脳動脈瘤が破裂した場合の3カ月以内の死亡率は46%、半年以内での死亡率は55%であるとされ、脳動脈瘤は生命予後に大きく影響する^{1,2)}。2011年に68件の研究をまとめたメタ解析が報告された³⁾。それによると、全体の未破裂動脈瘤の罹病率は約3.2%(95%CI: 1.9-5.2)であるのに対し、ADPKDでは6.9%(95%CI: 3.5-14)と有意に高い。ADPKDのなかでも特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある場合の罹病率は、家族歴がない場合に比較し有意に高くなっている^{1,2,4,5)}。2003年の53件の研究をまとめたメタ解析では⁶⁾、脳動脈瘤をもつADPKDの40%は脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴を認め、くも膜下出血を起こした患者の43%は死亡している。

2. 未破裂動脈瘤の疫学と破裂のリスク

ADPKD においてスクリーニングで未破裂動脈瘤

が発見された年齢は 35～45 歳であり、一般の 55～60 歳より有意に若い¹⁾。また動脈瘤が破裂した年齢の平均は 39.5 歳(15～69 歳)であり、その 9%が 21 歳以下であったことから、ADPKD においては若年から脳動脈瘤破裂の危険がある¹⁾。

脳動脈瘤は 50%の症例で腎機能が正常のときに、29%の症例で血圧が正常範囲であるにもかかわらず破裂していると報告されており¹⁾、性別・透析の有無・肝嚢胞の存在などは有意な相関は示さない⁶⁾。このことから、腎機能などから動脈瘤の破裂を予測することは困難である。

ADPKD で見つかる未破裂動脈瘤の大きさは 90%以上が 10 mm 以下である^{4,5)}。脳動脈瘤の出血の危険性を大きさで予測すると 10 mm 以下で、家族歴のない動脈瘤が破裂する頻度は 0.05%/年と少ないが、家族歴がある場合は 0.5%/年と頻度が増す⁷⁾。動脈瘤の破裂は 5 mm 未満で 19%、5～9 mm で 33%、10～24 mm で 26%、25 mm 以上で 22%みられ、サイズの小さな動脈瘤でも破裂の危険はある²⁾。

文献検索

Pub Med(キーワード: polycystic kidney, aneurysms, berry, intracranial, subarachnoid hemorrhage or saccular, brain)で 1987 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。

それ以降は、必要に応じて重要な文献を採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Chauveau D, et al. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 1140-6.(レベル 4)
2. Schievink WI, et al. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 88-95.(レベル 4)
3. Vlak MH, et al. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 626-36.(レベル 4)
4. Irazabal MV, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1274-85.(レベル 4)
5. Xu HW, et al. *Stroke* 2011 ; 42 : 204-6.(レベル 4)
6. Gieteling EW, et al. *J Neurol* 2006 ; 250 : 418-23.(レベル 4)
7. Wiebers DO, et al. *Lancet* 2003 ; 362 : 103-10.(レベル 4)

CQ 3

ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？

推奨グレード C1 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に有効である可能性があり、推奨する。

背景・目的

ADPKD において、嚢胞感染症はしばしば発生する重篤な合併症である。実際に 30～50%の ADPKD が嚢胞感染症を経験し¹⁾、ADPKD 全体の入院のうち 11%を占めると報告がある²⁾。閉鎖腔である嚢胞内での感染のため、難治化し再発を繰り返すことがある。それゆえ、抗菌薬治療は重要である。

解説

嚢胞感染は、血行性あるいは尿路からの逆行性に生じると考えられ、起因菌としては大部分が腸管内

由来の細菌で、なかでもグラム陰性桿菌が多い。ときに B 群連鎖球菌、腸球菌などグラム陽性球菌がある³⁾。適切な抗菌薬治療を行うためには起因菌の検出が重要である。グラム陰性桿菌を広くカバーし、脂溶性で嚢胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は、嚢胞感染症の治療に推奨される。しかし、実際の治療成績に関する報告は少なく、嚢胞感染症の治療として、ニューキノロン系抗菌薬と他剤を比較検討した RCT やコホート研究は今までに報告がない。

1. 水溶性抗菌薬

腎嚢胞感染症を有する ADPKD(15 例)に対して、水溶性抗菌薬(アンピシリン+アミノグリコシド系

抗菌薬)で治療を行ったところ、1例でしか改善せず、脂溶性抗菌薬(クロラムフェニコール+ST合剤)への変更で83%が治癒した⁴⁾。βラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬は、水溶性抗菌薬で嚢胞内への透過性が悪く、嚢胞内薬物濃度が十分に高くないため、嚢胞感染症治療で効果が得られないと考えられた⁵⁾。

2. 脂溶性抗菌薬

一方、脂溶性の抗菌薬の良好な嚢胞内への透過性が報告されている。10例のADPKDで腎嚢胞液の抗菌薬濃度を測定したところ、水溶性抗菌薬であるアンピシリン、セフォタキシム、アミノグリコシドは嚢胞液濃度が低かったが、脂溶性抗菌薬のクリンダマイシン、メトロニダゾール、ST合剤は、嚢胞液濃度が良好であった⁶⁾。クリンダマイシンの腎嚢胞液濃度は良好で、ゲンタマイシンは不良であった⁷⁾。ST合剤を投与された8例のADPKD、85個の腎嚢胞液分析では、ST合剤の嚢胞液濃度は良好であった⁸⁾。シプロフロキサシン投与を受けた7例の患者の70個の嚢胞から採取された腎嚢胞液では、シプロフロキサシン濃度が良好であった⁹⁾。肝嚢胞についての研究は少なく、シプロフロキサシンは肝嚢胞の透過性が良好であるのに対して、クロラムフェニコールは透過性が良好ではなかった¹⁰⁾。これらの抗菌薬の嚢胞内への透過性の研究の多くは、臨床的に嚢胞感染が起きていない患者で行われたものである^{a)}。

3. ニューキノロン系抗菌薬

ニューキノロン系抗菌薬の実際の嚢胞感染症治療に関する報告も少ない。長期間にわたりほかの抗菌薬で治療を受けていた腎嚢胞感染の1例が、シプロフロキサシンに変更したところ1週間で治癒した¹¹⁾。B群溶連菌による腎嚢胞感染症患者在、レボフロキサシンとアンピシリンを投与され、嚢胞ドレナージを受けて軽快した。レボフロキサシンの嚢胞液濃度はアンピシリンよりも良好であった¹²⁾。33例(41エピソード)の嚢胞感染症の報告では、初期治癒率は、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ほうが初期治癒率が良好であった²⁾。

4. 感染症治療の実際

感染症治療は、個々の症例や施設による薬剤耐性の違いがみられ、一概にはいえない困難さがある。嚢胞感染の起因菌のなかにニューキノロン系抗菌薬に耐性がみられることがあり、逆に嚢胞感染症の治療に水溶性のβラクタム系抗菌薬でも有効な場合もみられる。したがって、ニューキノロン系抗菌薬耐性菌が多くみられる施設や、以前にニューキノロン系抗菌薬耐性菌が検出された患者では、嚢胞感染症であっても、ニューキノロン系抗菌薬以外の抗菌薬を選択することも考慮すべきである。嚢胞感染症の治療は、ほかの感染症と同様に可能な限り起因菌を検出し、起因菌の薬剤感受性を調べるのが重要である。そのためには、抗菌薬投与前に少なくとも血液培養検査を行う。尿が出ている場合には、尿培養検査を行う。抗菌薬抵抗性嚢胞感染で、必要があれば、嚢胞穿刺ドレナージ術を行い、嚢胞液の培養検査を行う。起因菌が判明したら、それに応じた抗生剤を選択すべきである。しかし、もし水溶性抗菌薬を選択する場合には、嚢胞内への透過性が不良であることを十分に考慮し、投与方法や投与量を調整する必要がある。また、複数の抗菌薬を併用投与すると治療効果が増すことがある²⁾。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: polycystic kidney, cyst infection, infected cyst)で、1980年1月1日~2011年7月の期間で行った。

■ 参考にした二次資料

- a. Elzinga LW, et al. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. In: Watson ML, Torres VE (eds) Polycystic Kidney Disease. Oxford Medical Publications. 1996; 483-99.

■ 参考文献

1. Alam A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1154-5.(レベル6)

2. Sallée M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4 : 1183-9.(レベル 5)
3. Suwabe T, et al. Nephron Clin Pract 2009; 112 : C157-63.(レベル 5)
4. Schwab SJ, et al. Am J Med 1987; 82 : 714-8.(レベル 5)
5. Muther RS, et al. Kidney Int 1981; 20 : 519-22.(レベル 5)
6. Bennet WM, et al. Am J Kid Dis 1985; 6 : 400-4.(レベル 5)
7. Schwab SJ, et al. Am J Kid Dis 1983; 3 : 63-6.(レベル 5)
8. Elzinga LW, et al. Kidney Int 1987; 32 : 884-8.(レベル 5)
9. Elzinga LW, et al. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32 : 844-7.(レベル 5)
10. Telenti A, et al. Mayo Clin Proc 1990; 65 : 933-42.(レベル 5)
11. Rossi SJ, et al. Annals Pharmacother 1993; 27 : 38-9.(レベル 5)
12. Hiyama L, et al. Am J Kidney Dis 2006; 47 : E9-13.(レベル 5)

CQ 4

腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映するか？

- 腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映する。

背景・目的

ADPKD では腎機能の低下は 40 歳代以降に始まり、それまでは正常に維持されることが多い。それに対して腎嚢胞は若年から少しずつ大きくなり続けるため、腎嚢胞が相当の大きさまで腫大しないと腎機能に反映されず、腎機能が低下しないのではないかという仮説がある。したがって疾患の進行度を評価する方法として、腎疾患に一般的に用いられる血清 Cr や GFR ではなく、腎容積や嚢胞容量の評価が注目されている¹⁾。ここでは、腎容積ならびにその増大速度が ADPKD の腎機能予後を反映するかを解説する。

解説

腎容積、嚢胞容量ならびにその増大速度と腎機能予後との関係はいまだに不明な点も多いが、巨大な腎臓や急速な容積の増大を認める症例では腎機能障害が進行することが示されている。現在わが国において ADPKD の腎容積測定は通常行われていないが、進行度や腎機能予後判定の一つの指標となる可能性がある。したがって、CT や MRI はその頻度について一定の見解はないが、1,000 mL 以下と考えられれば 2~5 年に 1 回、それ以上であれば 1~2 年に 1 回というのが妥当であろうと考える。

1. 腎機能の低下

ADPKD では、多数~無数の嚢胞により腎腫大が顕著になるまで腎機能はネフロンの代償のために正常である。40 歳頃から GFR が低下し始め、その低下速度中央値は年間 2.4 ± 2.8 mL/分/ 1.73 m²²⁾、 2.8 mL/分/ 1.73 m²³⁾、 4.33 ± 8.07 mL/分¹⁾と報告されている。その腎機能低下の速さに影響する危険因子として、①男性²⁾、②年齢²⁾、③高血圧^{4,5)}、④糸球体過剰濾過⁶⁾、⑤遺伝因子(*PKD1* と *PKD2*)、⑥左心肥大、⑦蛋白尿²⁾などととともに、⑧腎臓のサイズおよび腫大進行の速度^{1,7)}があげられている。したがって、腎臓の大きな患者、腎臓腫大速度の速い患者は、腎機能の早期の低下をきたす可能性が高いと考えられる。

2. 腎容積および腎嚢胞容量

2002 年に報告された ADPKD 非透析成人 229 症例の集計²⁾では、腎容積は年間 46 ± 55 mL 増大すると報告された。少数例ではあるがわが国のデータでも腎容積が年間中央値で 53.9 mL 増大したと報告されている³⁾。より大規模な米国の CRISP 研究の一環として行われた集計¹⁾では、15~46 歳の尿毒症のない 232 例に MRI による腎容積の測定が行われ、年間 63.4 ± 69.8 mL 増大すると報告された。若干の違いはあるがいずれもほぼ一定している。平均嚢胞容積増大率は年間 6.9~23.9%⁴⁾、6 カ月の短期間で $5.45 \pm 14.28\%$ ⁸⁾と報告されている。

3. 腎機能と腎容積の関係

しかし腎機能の低下も腎容積の増大も個体差があり、いつ腎機能が低下し、いつ腎容積が急激に増大するかを予測することは困難である。腎機能と腎容積の関連を示した報告の多くは医療施設受診可能な成人を対象としており^{1~3,7~10)}、疾患がある程度進行した後のある特定の一時期のみに注目した結果を導き出している可能性は否定できない。したがって、最近ではADPKDにおける小児期が注目され、さまざまな報告がある。正常腎機能小児ADPKD 180例(4~18歳)を対象とした報告では、腎機能正常にもかかわらず糸球体過剰濾過を示す群(+19.3±10.8 cm³/年)では正常群(-4.3±7.7 cm³/年)と比べて有意に腎容積増大速度が速く(p=0.008)、有意に腎機能の低下が速い(-5.0±0.8 mL/分/1.73 m²/年 vs. +1.0±0.4 mL/分/1.73 m²/年, p<0.001)⁶⁾。また小児期から高血圧を示す群では正常血圧群と比べて嚢胞容量の増大が速いことも報告されている^{4,5,11)}。これらの結果より、一部のADPKDでは小児期より嚢胞の増大に伴い腎障害が進行していることが示唆される。こういった症例での小児期の腎容積、嚢胞容量ならびにその増大速度が疾患進行の指標となるかはまだ結論が得られておらず、今後の検討が待たれる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: ADPKD, volume, real, kid-

ney)で、1985年8月~2011年7月の期間で検索した。

それ以降は、必要に応じて、重要な文献を採用した。論文3は本邦の症例を対象とした数少ない論文の1つであり採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2122-30.(レベル 4)
2. Fick-Brosnahan GM, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 1127-34.(レベル 4)
3. Tokiwa S, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 539-45.(レベル 4)
4. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 369-76.(レベル 4)
5. Cadnapaphornchai MA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 1192-6.(レベル 4)
6. Helal I, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2439-43.(レベル 4)
7. Chapman AB, et al. Kidney Int 2003 ; 64 : 1035-45.(レベル 4)
8. Kistler AD, et al. Kidney Int 2009 ; 75 : 235-41.(レベル 4)
9. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 889-96.(レベル 4)
10. Meijer E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1091-8.(レベル 4)
11. Seeman T, et al. Blood Press Monit 2003 ; 8 : 107-10.(レベル 4)