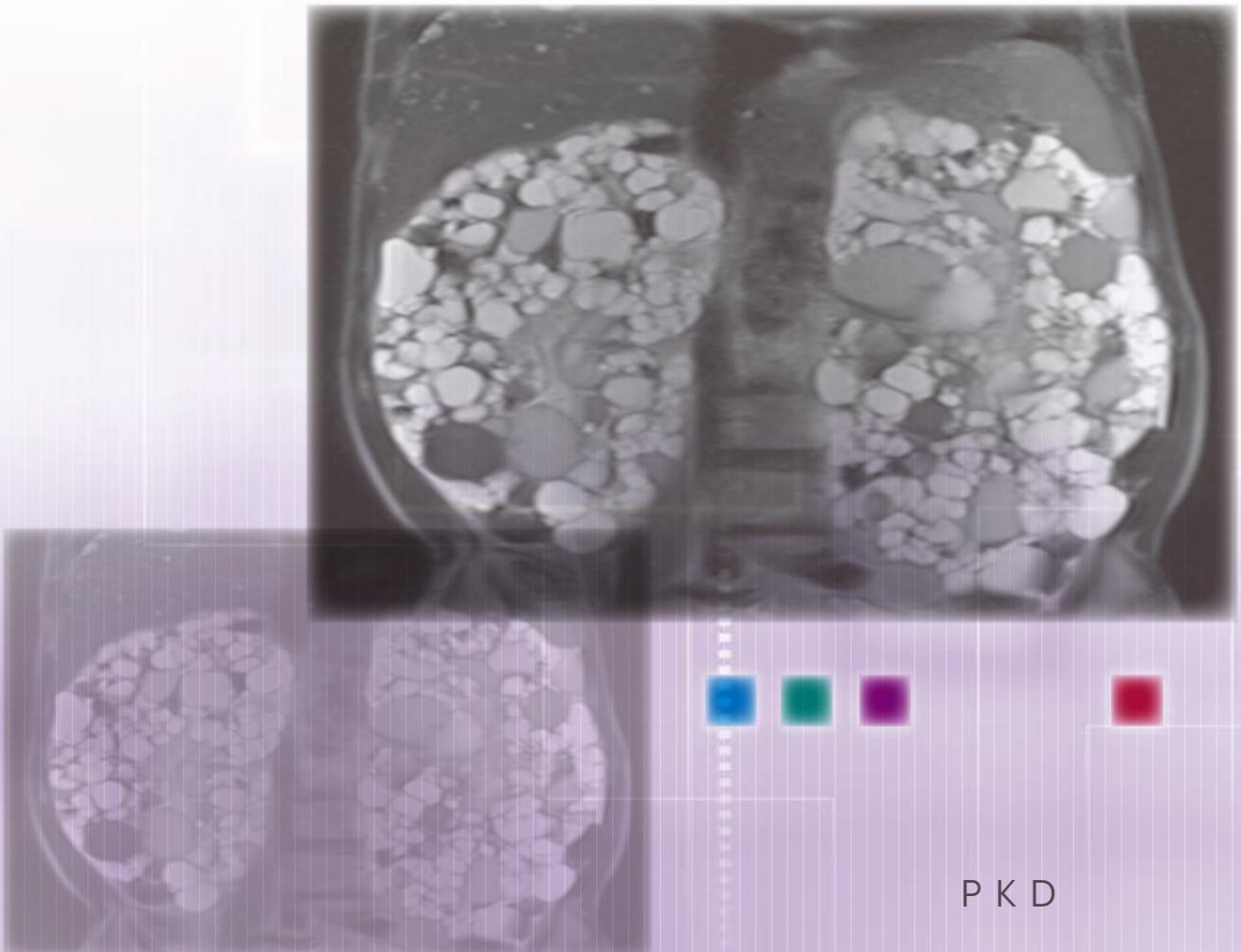


エビデンスに基づく
多発性嚢胞腎(PKD)
診療ガイドライン 2014



エビデンスに基づく多発性囊胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(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」

研究代表者 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

エビデンスに基づく多発性囊胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014 作成分科会

委員長	堀江 重郎	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科
委員	望月 俊雄	東京女子医科大学腎臓内科
	武藤 智	帝京大学泌尿器科
	花岡 一成	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	福嶋 義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
	成田 一衛	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科
	奴田原紀久雄	杏林大学泌尿器科
	土谷 健	東京女子医科大学腎臓内科
	鶴屋 和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学
	香村 衡一	千葉東病院泌尿器科
	西尾 妙織	北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学分野
	諫訪部達也	虎の門病院分院腎センター
	乳原 善文	虎の門病院分院腎センター
	石村 栄治	大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科
作成協力者	古川 恵一	聖路加国際病院内科感染症科

査読学会

日本泌尿器科学会、日本透析医学会、日本小児腎臓病学会、日本人類遺伝学会、日本脳神経外科学会、
日本感染症学会、日本肝臓学会、日本IVR学会、日本移植学会

査読者一覧

指定査読委員	長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科・医学医療系生命医学領域・腎血管病理学
	此下 忠志	福井大学病態制御医学・内科学(3)
	南学 正臣	東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学分野
	田邊 一成	東京女子医科大学泌尿器科
	有村 義宏	杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)
	吉田 克法	奈良県立医科大学附属病院・泌尿器科透析部
	浦 信行	医療法人済仁会札幌西円山病院

小川 哲也	東京女子医科大学東医療センター内科
佐々木 成	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・腎臓内科学
富田 公夫	東名厚木病院慢性腎臓病研究所
平川 亮	原三信病院腎臓内科
山田 俊輔	福岡歯科大学総合医学講座内科学分野
赤倉功一郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京新宿メディカルセンター泌尿器科
石川 熱	浅ノ川総合病院腎臓内科
上野 俊昭	帝京大学脳神経外科
中山 若樹	北海道大学脳神経外科
岩田健太郎	神戸大学医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野
高橋 聰	札幌医科大学泌尿器科
河田 哲也	北海道社会保険病院腎臓内科
森田 研	北海道大学泌尿器科
要 伸也	杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)
服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科
長谷 弘記	東邦大学医療センター大橋病院・腎臓内科
横山啓太郎	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
作原 祐介	北海道大学病院放射線診断科
三村 秀文	川崎医科大学附属川崎病院放射線科
田畑 勉	蒼龍会井上病院
平松 信	岡山済生会総合病院腎臓病センター
石田 英樹	東京女子医大泌尿器科
佐藤 滋	秋田大学腎疾患先端医療センター
香美 祥二	徳島大学小児科
幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター腎臓内科

はじめに

本診療ガイドラインは、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（松尾清一班）」（平成23～25年度）の一環として作成された。これに先立つ研究班（平成20～22年度）では、IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性囊胞腎の4疾患について、エビデンスを考慮しつつ専門医のコンセンサスに基づいた診療指針を作成した。これに対して今回は、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成することになった。

一方、日本腎臓学会では、2009年にCKD全般を対象として「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」を刊行し、2013年の改訂版刊行を目指して改訂作業に入っていた。そこで、「CKD診療ガイドライン」のなかのIgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性囊胞腎の4疾患と、厚生労働省研究班の4疾患の担当者を共通にして整合性を図ることにした。研究班のガイドラインでは、疾患概念・定義（病因・病態生理）、診断、疫学・予後、治療という共通の章立てにした。治療に関してはCQ（Clinical Question）方式を採用した。また、できる限り治療のアルゴリズムを提示するように努めた。CQに対する回答（ステートメント）には推奨グレードをつけたが、その詳細は前文に記載されている通りである。

以上述べてきたように、厚生労働省研究班の今回のガイドラインは、初の試みとして日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」と整合性を維持して作成し、治療に関してはエビデンスを厳密に評価してステートメントを記載した。しかし、治療以外の部分はテキスト形式で書かれており、日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン」におけるそれぞれの疾患の章よりも詳細な記載となっている。その結果、本ガイドラインは、それぞれの疾患の現時点での日本および世界の標準レベルを示すことになった。

本ガイドラインは腎臓専門医のために作成されたが、これらの疾患を診療する機会のあるすべての医師の診療レベル向上にも役立つと思われる。本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、患者の予後が改善されることを願うものである。

2014年10月

厚生労働省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班
研究代表者 松尾清一

診療ガイドライン作成成分科会
研究分担者 木村健二郎

目 次

前文	viii
CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ	xii
I ADPKD：疾患概念・定義（病因・病態生理）	1
疾患概念・定義	1
1) 体細胞変異（ツーヒット）	1
2) 発症年齢	1
3) 同一家系内での臨床症状の違い	1
II ADPKD：診断	3
1 アルゴリズム	3
2 診断基準	5
3 海外の診断基準との比較	7
4 必要な検査	9
5 画像診断	11
1) 画像検査の評価	11
2) 超音波断層法	11
3) CT, MRI	11
4) そのほかの画像診断	12
5) ADPKD 確定診断後の画像検査	13
6) スクリーニングとしての画像診断	13
6 鑑別診断	15
7 遺伝子診断（遺伝子スクリーニングも含めて）	18
8 小児ならびに若年者での画像診断	21
9 初発症状	22
1) 急性の疼痛	22
2) 慢性疼痛	22
3) 肉眼的の血尿	23
10 腎症状	24
1) 自覚症状	24
2) 尿異常	24
3) 腎機能障害	25
4) 腎機能障害と腎容積の関連	25
III ADPKD：疫学・予後	26
有病率・罹患率・腎予後・生命予後	26
IV ADPKD：治療	29
1 進行を抑制する治療	29
1) 降圧療法	29

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手段として推奨されるか？	29
2) 飲水の励行	31
CQ 2 飲水は ADPKD の腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？	31
3) たんぱく質制限食	33
CQ 3 たんぱく質制限食は ADPKD の腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？	33
4) トルバズタン	34
CQ 4 ADPKD の治療にトルバズタンは推奨されるか？	34
5) 腎囊胞穿刺吸引療法	36
CQ 5 腎囊胞穿刺吸引療法は ADPKD に推奨されるか？	36
2 合併症とその対策	39
1) 脳動脈瘤	39
CQ 6 ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？	39
CQ 7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して治療は推奨されるか？	41
2) 囊胞感染	43
CQ 8 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の囊胞感染治療に推奨されるか？	43
3) 囊胞出血 / 血尿	45
CQ 9 トラネキサム酸は ADPKD の囊胞出血に対して推奨されるか？	45
4) 尿路結石	46
CQ 10 薬物療法は ADPKD の尿路結石予防のために推奨されるか？	46
5) 心臓合併症（心臓弁膜症を含む）	48
CQ 11 心臓弁膜症スクリーニングは ADPKD の生命予後改善のために推奨されるか？	48
6) 合併症に対する特殊治療	50
CQ 12 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために推奨されるか？	50
CQ 13 肝動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の肝容積縮小のために推奨されるか？	52
3 末期腎不全に対する治療	54
1) 腹膜透析	54
CQ 14 腹膜透析は ADPKD に対して推奨されるか？	54
2) 腎移植	56
CQ 15 両腎あるいは片腎の摘除術は ADPKD の腎移植時に推奨されるか？	56
V ARPKD：疾患概念・定義（病因・病態生理）	58
疾患概念・定義（病因・病態生理）	58
VI ARPKD：診断	60
1 診断（症候学・症状・検査所見）	60
2 出生前診断	63
VII ARPKD：疫学・予後	64
疫学・予後（発生率・有病率・治療成績）	64
VIII ARPKD：治療	66
治療に関する CQ	66

CQ 16 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？	66
CQ 17 腎肝単独あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？	67
CQ 18 降圧療法は ARPKD の生命予後改善のために推奨されるか？	68

索引	70
----	----

前 文

1. 本ガイドライン作成の背景

常染色体優性多発性囊胞腎(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。両側腎臓に多数の囊胞が進行性に発生・増大し、さらに高血圧や、肝囊胞、脳動脈瘤などを合併する、末期腎不全に至る前でも囊胞感染や脳動脈瘤破裂など致死的な合併症を呈することがあり、その早期診断と対策の重要性が喫緊の課題として認識されている。常染色体劣性多発性囊胞腎(ARPKD)の頻度は出生10,000～40,000人に1例と推測され、新生児期に症候を示す。現在では、生後早期の適切な管理と末期腎不全治療の進歩により、重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能になっている。

わが国では「多発性囊胞腎診療指針」が厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害調査研究班より1995年に公表され、次いで2002年にその一部が修正された「常染色体優性多発性囊胞腎診療ガイドライン(第2版)」が提示された。いずれもADPKDに対する日常診療のわが国の指針となってきた。しかしその後囊胞腎について多くの知見が得られたことから、2010年に一般医およびコメディカルスタッフを対象とした「多発性囊胞腎診療指針」を作成した。このような背景をもって、「エビデンスに基づく多発性囊胞腎(PKD)診療ガイドライン2014」は腎臓専門医を対象とし、より専門的な診療における疑問に答えるために作成された。

2. 本ガイドライン作成の目的と、想定利用者および社会的意義

「エビデンスに基づく多発性囊胞腎(PKD)診療ガイドライン2014」は、腎臓専門医がADPKDおよびARPKDを日常診療でどのように診療すればよいか示したガイドラインである。本ガイドラインは

PKDの診断・定義、疫学、検査について記述式で網羅的に記載した。さらに治療については、腎臓専門医が日常診療で行っていくうえでの疑問(CQ: clinical question)に回答する形式で作られている。それぞれの回答はステートメントで示されており、エビデンスレベルに基づいた推奨グレードが明記されている。腎臓専門医の日常の疑問にできるだけ具体的に回答し、標準的医療を伝えることにより臨床決断を支援することを目的としている。また、一般医にとっては本書と「多発性囊胞腎診療指針」を併用することで、囊胞腎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になることが期待される。さらに患者にとっては、疾患に対する理解が深まり、現在の治療についての疑問点を容易に解決する際の参考になることも想定される。

文献や海外の学会は多くの断片的な情報を与えてくれるが、それを統合し、わが国の医療レベルおよび環境に適した、個々の症例にとって最適な医療を提供することが専門医には求められる。当然そこには、経験豊富な専門家の見識や経験も加味されるべきであり、本ガイドラインでは単にエビデンスを伝えるだけではなく、可能な限り現実的な標準的な考え方方が読者に対して伝わるようにステートメントを作成した。しかし、個々の症例に対して本ガイドラインをどのように適応するかは、各専門医にその判断が要求される。患者は決して画一的で硬直した診療を望んではない。本ガイドラインも決して個々の診療行為を限定することを目的とするものではなく、柔軟な発想と理解で行う専門医療の助けとなることを期待したい。また、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではないことも明記しておく。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

すべての多発性囊胞腎を対象とした。ADPKDは第1～4章、ARPKDは第5～8章に記載した。それぞれ疾患概念・定義(第1章と第5章)、診断(第2章と第6章)、疫学(第3章と第7章)、治療(第4章と第8章)に分けて記載している。特にいずれの章も、性別、年齢にかかわらず参考にしていただきたい。ただし、妊娠に関する事項は原則として記載していない。

4. 作成手順

本ガイドラインは、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(松尾清一班長)」における4疾患(IgA腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性囊胞腎)のガイドラインと同時に作成されたため、章立てについては共通化されている。多発性囊胞腎は遺伝性疾患であるため「日本人類遺伝学会」を代表して信州大学 福嶋義光教授に作成委員に加わっていただいた。また、囊胞感染については聖路加国際病院内科感染症科 古川恵一先生にご協力をいただいた。この場を借りてお二人の先生に心よりお礼申しあげたい。

実際の臨床において各委員のもつ疑問点から17個のCQを作成した。本ガイドラインは、多発性囊胞腎分科会の先生方の献身的な努力により完成した。ここに改めて、その尽力に謝意を表する(別掲:エビデンスに基づく多発性囊胞腎診療ガイドライン2014作成委員会)。

5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインの特徴は、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(松尾清一班長)」における4疾患(IgA腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性囊胞腎)で形式および構成を統一したことである。上述したように前半(第1～4章)はADPKD、後半(第5～8章)はARPKDを記載した。

本書に付属するCD-ROMに収めた構造化抄録は、文献番号、文献タイトル、日本語タイトル、エビデンスレベル、著者名、雑誌名・出版年・頁、目的、研究デザイン、研究施設・組織、対象患者、介入・曝露因子(観察研究の場合曝露因子(例えば血圧やHb、リン酸など)を記載)、主要評価項目、結果、

結論などの項目で統一して作成した。

6. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

エビデンスを主に研究デザインで分類し、水準の高いものから順にレベル1～6に分類した。このレベルは必ずしも厳密な科学的水準を示すものではなく、判断の際の目安としていただきたい。このエビデンスレベルは、本文の参考文献とCD-ROMに収録している構造化抄録に記載されている。

【エビデンスレベル】

レベル1: システマティックレビュー/メタ解析

レベル2: 1つ以上のランダム化比較試験(RCT)

レベル3: 非ランダム化比較試験

レベル4: 分析疫学的研究(コホート研究や症例对照研究)

(対照がない)単群の介入試験

レベル5: 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)

レベル6: 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

ただし、メタ解析/システムティックレビューは、基になった研究デザインによりエビデンス・レベルを決定した。基になる研究デザインが混在している場合には、最も低いものに合わせるということをコンセンサスとした(例:コホート研究のメタ解析はレベル4、RCTとコホート研究の混在したメタ解析でもレベル4とする)。

さらに、RCTのサブ解析やpost hoc解析は、すべてエビデンスレベル4にするということもコンセンサスとした。したがって、RCTの主要評価項目で明らかになっている事柄のエビデンスレベルは2となるが、そのRCTのサブ解析やpost hoc解析で明らかになった事柄のエビデンスレベルは4とした。

ある治療に関するステートメントを記載するときには、そのステートメントの根拠となったエビデンスのレベルを考慮して、推奨グレードを以下のようにつけた。

【推奨グレード】

推奨グレードA: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

推奨グレードB: 科学的根拠があり、行うよう勧

められる。

推奨グレード C1：科学的根拠はない（あるいは、弱い）が、行うよう勧められる。

推奨グレード C2：科学的根拠がなく（あるいは、弱く）、行わないよう勧められる。

推奨グレード D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

どの推奨グレードにするかはサブグループ内でディスカッションして informal consensus 方式で決定し、その判断理由を記載した。原則としてわが国における標準的な治療を推奨することとしたが、必ずしも保険適用の有無にはこだわらなかった。ここで、ステートメントとしては、【推奨グレード：A, B, C1】の場合は「推奨する」、【推奨グレード：C2, D】の場合は「推奨しない」となる。ただしC1については、推奨する～考慮してもよい～検討してもよいと幅のある回答をしている。また、【推奨グレード：C1(あるいはC2)】の場合には、原則として【解説】に、C1(あるいはC2)とした理由やその意思決定過程を記載した。また、可能な場合、「どのようなサブグループに推奨するか」あるいは「どのようなサブグループに推奨しないか」なども記載した。推奨グレードの決定は、利得と害/副作用/リスクの間のトレードオフ・バランスを考慮して、サブグループにおける合議で行った。しかし、査読意見やパブリック・コメントで異なる意見が出た場合には、サブグループ内あるいは作成委員のメーリングリストで意見交換し再検討した。

7. 本ガイドライン作成上の問題点

(1) エビデンスが少ない

多発性囊胞腎に関するエビデンスは少ない。世界的にみても大規模臨床研究が少なく、米国、欧州でわずかに行われている程度である。多くのCQにおいて推奨の根拠となり得るエビデンスは乏しかった。特にわが国からのエビデンスはほとんどなく、欧米での臨床研究の成果がそのままわが国にあてはまるかどうかは慎重な判断を要する。本ガイドライン作成にあたっては、わが国の臨床レベルや臨床環境と大きく乖離しないよう配慮した。

(2) 医療経済上の問題

診療ガイドラインでは、推奨の適用に伴う医療資源の問題が十分に考慮されるべきである。しかし、本ガイドラインでは医療経済上の問題の検討は行っていない。したがって、本ガイドライン作成や推奨度決定過程には医療経済上の問題は影響を与えていない。次回の改訂時には、burden of disease や医療経済にかかる情報を考慮して診療ガイドラインを作成する必要がある。

(3) 患者の意見を反映させたガイドライン

診療ガイドラインの作成の段階では、患者の意見を反映させるべきである。しかし、本ガイドラインの作成段階では、患者の意見をとり入れる仕組みを構築することができなかった。ADPKDに関しては複数の患者団体があるため、すべての意見を参考にすることは現状ではかなり難しい。次回改訂の際には、患者の意見を反映するシステム構築が望まれる。さらに、患者向けの「ガイドライン」作りも考慮する必要がある。

8. 資金源と利益相反

本ガイドライン作成のための資金はすべて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(松尾清一班長)」が負担した。この資金は、会合のための交通費、会場費、弁当代、茶菓代に使用された。本ガイドラインの作成委員(別掲；作成委員一覧)には全く報酬は支払われていない。

作成にかかわったメンバー全員(査読委員も含む)から厚生労働省の規定に則った利益相反に関する申告書を提出してもらい、本研究班事務局で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、1つの章について複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに、日本腎臓学会会員に公開しその意見(パブリック・コメント)を参考にして推敲を進めた。

9. 今後の予定

(1) 本ガイドラインの広報

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。英訳の簡略版も作成し、日本腎臓学会英文誌(Clinical and

Experimental Nephrology : CEN)に掲載する予定である。また、日本医療機能評価機構の Minds での Web 公開も行う予定である。

また、実地医家や医師以外の医療者に囊胞腎診療のあり方を広く啓発するために、本ガイドラインの情報発信を、講演会などを通して行っていく予定である。

(2) 今後必要となる臨床研究のテーマの策定

推奨グレード C1 のステートメントから research questions を導き、今後、CKD 診療領域で必要とな

る研究テーマを策定する予定である。これは、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(松尾清一班長)多発性囊胞腎分科会」で検討される予定である。

(3) 改訂の予定

現在囊胞腎に関するエビデンスが急速に集積されているので、3~5 年後の改訂が必要である。改訂にあたっては、本ガイドラインでは実現できなかった患者の視点と医療経済情報に配慮した内容を記載することを検討する。

CQとステートメント・推奨グレードのまとめ

IV ADPKD：治療

1 進行を抑制する治療

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手段として推奨されるか？

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り推奨する。

CQ 2 飲水はADPKDの腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？

推奨グレード C1 積極的な飲水による腎機能障害進行抑制効果は明らかではないが、飲水によりバソプレシン分泌を抑え、結果として囊胞形成・進展を抑制することが期待されるため、2.5～4Lの飲水を推奨する。

CQ 3 たんぱく質制限食はADPKDの腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ADPKDに対するたんぱく質制限食の腎機能障害進行抑制効果についてはエビデンスが不十分で明らかではないが、考慮してもよい。

CQ 4 ADPKDの治療にトルバズタンは推奨されるか？

推奨グレード B トルバズタンは、Cock-Croft換算式によるクレアチニクリアランス60mL/分以上かつ両腎容積750mL以上のADPKDにおいて、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示されており、その使用を推奨する。しかし、クレアチニクリアランス60mL/分未満あるいは両腎容積750mL未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

CQ 5 腎囊胞穿刺吸引療法はADPKDに推奨されるか？

推奨グレード C1 ADPKDの進行を抑制する治療法にはならないが、疼痛、腹部圧迫など症候の原因となっている場合の治療法の一つとして、腎囊胞穿刺吸引療法が考慮される。また、囊胞感染における診断やドレナージ、悪性腫瘍の合併が疑われる場合の診断には、腎囊胞穿刺吸引療法を考慮してもよい。

2 合併症とその対策

CQ 6 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、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。

CQ 7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して治療は推奨されるか？

推奨グレード C1 脳動脈瘤の治療法は、脳動脈瘤の部位、形態、大きさ、全身状態、年齢、既往歴等を総合的に検討し決定される。治療を行うか行わないか、治療法の選択については脳神経外科専門医との相談を推奨する。

CQ 8 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の囊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 の囊胞感染治療に有効である可能性があり、推奨する。

CQ 9 トラネキサム酸は ADPKD の囊胞出血に対して推奨されるか？

推奨グレード C1 トラネキサム酸は保存的治療で改善が認められない場合には考慮してもよい。

CQ 10 薬物療法は ADPKD の尿路結石予防のために推奨されるか？

推奨グレード C1 尿路結石の予防効果を検討した研究はないため、推奨できる再発予防の薬物療法はない。しかし一般的な代謝障害による尿路結石の再発予防法に準じた薬物療法を考慮してもよい。

CQ 11 心臓弁膜症スクリーニングは ADPKD の生命予後改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 心臓弁膜症スクリーニングにより ADPKD の生命予後は改善され得るが、その可能性は中等度以上の症例に限定される。心雜音が聴取できた場合には、重症度評価のための心臓超音波検査を行うことを推奨する。

CQ 12 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために推奨されるか？

推奨グレード C1 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために有効であり推奨する。

CQ 13 肝動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の肝容積縮小のために推奨されるか？

推奨グレード C1 肝動脈塞栓療法は ADPKD の肝容積縮小のために有効であり推奨される。

③ 末期腎不全に対する治療**CQ 14 腹膜透析は ADPKD に対して推奨されるか？**

推奨グレード C1 腹膜透析を ADPKD 患者に対して推奨する。

CQ 15 両腎あるいは片腎の摘除術は ADPKD の腎移植時に推奨されるか？

推奨グレード C1 固有腎腫大が著しく移植する腎床の確保が困難な ADPKD 症例に対しては、腎移植時の両腎あるいは片腎摘除術を推奨する。

VIII ARPKD：治療**CQ 16 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？**

推奨グレード C1 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮してもよい。

CQ 17 腎肝単独あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 腎肝単独あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮してもよい。ただし、その適応は個々の症例により慎重に決定する必要がある。

CQ 18 降圧療法は ARPKD の生命予後改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 降圧療法は ARPKD の生命予後を改善する。

推奨グレード C1 降圧療法は ARPKD の管理のために考慮してもよい。

I ADPKD：疾患概念・定義(病因・病態生理)

疾患概念・定義

● 要 約

常染色体優性多発性囊胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD)は、両側腎臓に多数の囊胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる最も頻度の高い遺伝性囊胞性腎疾患である。加齢とともに囊胞が両腎に増加、進行性に腎機能が低下し、60歳までに約半数が末期腎不全に至る。

遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、変異アレルを有している場合、男女ともに発症する。両親が本疾患に罹患していないなくても、新たな突然変異により発症する場合がある。

原因遺伝子として *PKD1*(16p13.3)と *PKD2*(4q21)が知られ、85%が *PKD1* 遺伝子の変異、15%が *PKD2* 遺伝子の変異とされている¹⁾。

● 1) 体細胞変異(ツーヒット)

血縁者、特に両親のどちらかが同病患者の場合は、両親どちらかの変異アレルを受け継いで発症していると考えられる。両親は変異アレルと正常アレルの両方をもっているため、それを受け継ぐ確率は1/2である。これは生まれるときに決まるものであり、兄弟の数により変わるものではない。子全員が囊胞腎になる場合もあり、その逆もあり得る。

しかし、変異アレルを受け継いだだけでは囊胞は形成されない。患者では、体を構成するすべての細胞について、両親から受け継ぐ2つのアレルのうち、1つは病気の原因となる変異アレルであるが、もう1つは正常アレルである。この場合、正常な *PKD* 遺伝子が働いているため、囊胞は形成されない。胎生期以後、腎臓の尿細管細胞において正常アレルに変異(体細胞変異)が起こる、すなわち尿細管細胞において2つの変異アレルをもつようになる(これをツーヒットあるいはセカンドヒットという)と、尿細管という管の大きさ(径)を決めるという本来の

PKD 遺伝子の働きを果たせず、管が拡がり、やがて囊胞になる¹⁾。

● 2) 発症年齢

最近の報告では、患者の86%に15歳で囊胞が確認されたとの報告がある²⁾。さらに囊胞の増大程度を解析した結果、その増大速度は平均で17%/年であり、生下時に径1mmの囊胞は40歳で10mmに達するものと想定されるとの報告もある³⁾。顕微鏡的な囊胞は胎内すでに発生し、それが徐々に増大し、画像検査で確認できるようになる。しかし、通常何らかの症状が出てくるのは囊胞が多数～無数になり、腎臓自体が大きくなつてからである。30歳代あるいは40歳代まで多くは無症状で経過するが、小児期から高血圧を認める患者もいる⁴⁾。

● 3) 同一家系内での臨床症状の違い

囊胞の発生時期ならびにその進展は人それぞれで

あり、同じ家系のなかでも進行速度は異なる。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, definition, disease concept)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Grantham JJ. N Engl J Med 2008; 359: 1477-85.
2. Reed B, et al. Am J Kidney Dis 2010; 56: 50-6.
3. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 889-96.
4. Mekahli D, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 2275-82.

II ADPKD：診断

1

アルゴリズム

● 要 約

図にADPKD診断のアルゴリズムを示す。ADPKDの診断における家族歴は重要だが、家族歴が確認できない症例も少なくない。また、家族歴がない場合でも新規の責任遺伝子変異による発症も報告されていることから注意が必要である。若年者の場合には診断基準に合致する十分な嚢胞が確認できない場合もあり、再検査が必要である。アルゴリズムには、確定診断後の治療や対策についても、対応する本ガイドラインのCQを記載した。

● 解説

さまざまなexpert opinionからも、最初の重要なポイントは家族歴の有無である^{1,2)}。Peiらのreview²⁾でも示されているように、ADPKDのうち家族歴の本当でない患者は0.1～0.2%といわれ、きわめてまれである。家族歴確認後、高血圧などのADPKD特異的臨床所見の有無を確認し、次項で示す診断基準に該当するかを検討する。もし、家族歴もあり診断基準にも該当すればADPKDとの確定診断は容易である²⁾。しかし家族歴を有する若年者で診断基準に該当しない場合には、高血圧などの症状を認めなければ30歳を目安に再検査を行う。Gabowらのreviewでも、予期せぬ肉眼的血尿や腹痛、腹部膨満、腎機能低下のために画像診断を行いADPKDと診断された症例のうち20～40%は家族歴が確認できないと報告されている⁴⁾。家族歴がない場合でもADPKDでは新規の責任遺伝子の変異によ

る発症も報告されていることから注意が必要である。家族歴もなく、ADPKD非特異的臨床所見を有する症例では、6鑑別診断の項にて示すような鑑別すべき疾患を念頭に、鑑別診断を行う。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, algorithm, diagnosis, flow chart, flow diagram)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

- Barua M, et al. Semin Nephrol 2010; 30: 356-65.
- Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1108-14.
- Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 140-52.
- Gabow PA. N Engl J Med 1993; 329: 332-42.

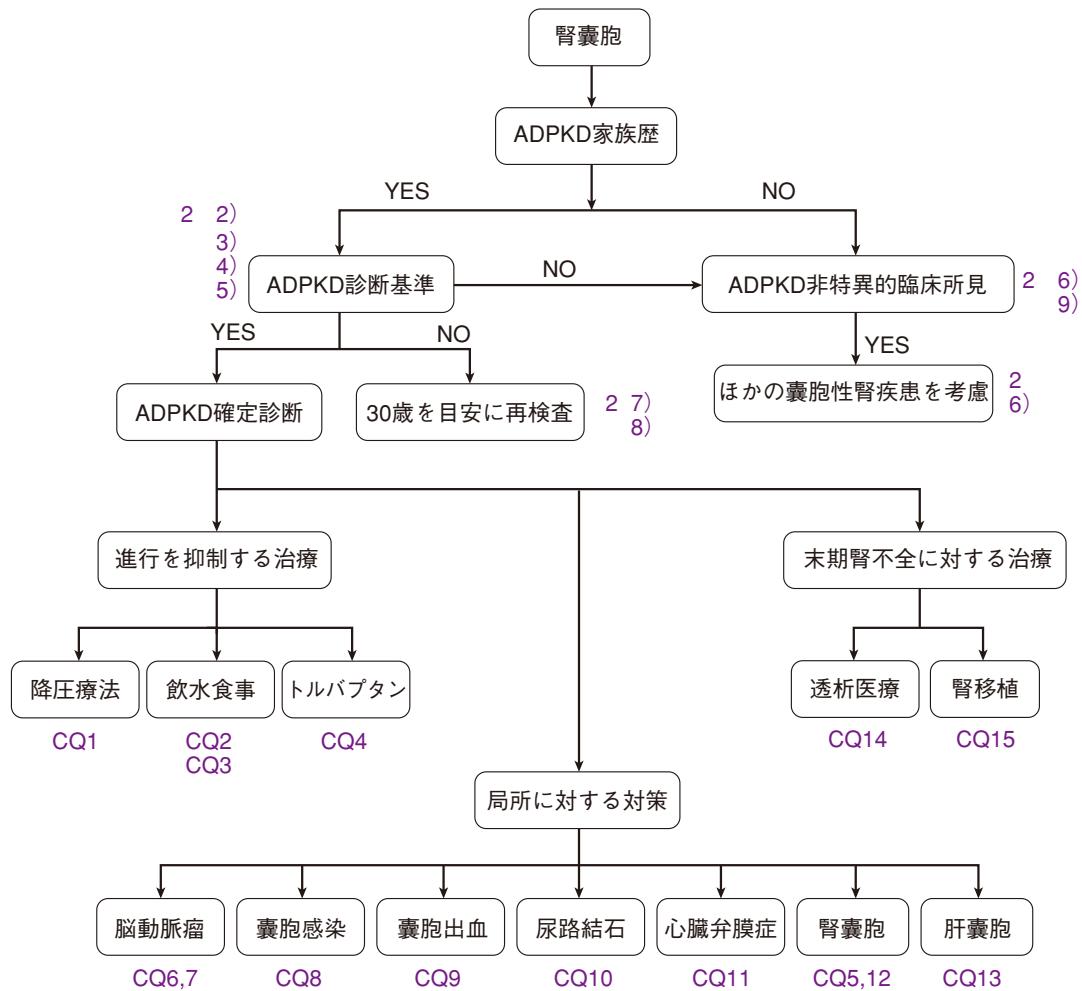


図 ADPKD 診断のアルゴリズム

II ADPKD：診断

2

診断基準

● 要 約

表にADPKD診断基準(厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性囊胞腎診療ガイドライン(第2版)」)を示す。家族内発生が確認されている場合といない場合に分けた基準であること、超音波断層像だけでなくCT、MRIも囊胞の評価方法として加えた基準であることが特徴である。多くの場合両側の腎臓に囊胞が多発し診断は容易だが、一部診断に迷う症例もあり、本診断基準を参考に慎重な診断が求められる。

● 解説

多くは家族歴があり、画像検査(超音波・CT・MRIなど)において両側の腎臓に多発する囊胞を認め、診断は容易である。診断時に家族歴を認めない場合が約1/4に認められるが、特徴的な腎臓形態が認められれば診断できる。ただ家族歴が認められないとされる患者の多くは家族歴を確認できなかったもので、患者が生まれるときに生じたPKD遺伝子

の突然変異が原因となるのは全体の約5%にすぎない¹⁾。

わが国のADPKD診断基準(表1)では、家族内発生が確認されている場合といない場合に分けて基準を設けている。家族内発生が確認されていない場合、15歳以下と、16歳以上で基準が異なるが、若年ではまだほとんど囊胞を認めないことも少なくなく注意が必要である。特に単純性腎囊胞との鑑別が重要となる。1個あるいは2個の単純性腎囊胞がある

表 ADPKD診断基準(厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性囊胞腎診療ガイドライン(第2版)」)

1. 家族内発生が確認されている場合
 - 1) 超音波断層像で両腎に各々3個以上確認されているもの
 - 2) CT、MRIでは両腎に囊胞が各々5個以上確認されているもの
2. 家族内発生が確認されていない場合
 - 1) 15歳以下ではCT、MRIまたは超音波断層像で両腎に各々3個以上囊胞が確認され、以下の疾患が除外される場合
 - 2) 16歳以上ではCT、MRIまたは超音波断層像で両腎に各々5個以上囊胞が確認され、以下の疾患が除外される場合

除外すべき疾患

- 多発性単純性腎囊胞(multiple simple renal cyst)
- 尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis)
- 多囊胞腎(multicystic kidney)(多囊胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney))
- 多房性腎囊胞(multilocular cysts of the kidney)
- 髓質囊胞性疾患(medullary cystic disease of the kidney)(若年性ネフロン瘍(juvenile nephronophthisis))
- 多囊胞化萎縮腎(後天性囊胞性腎疾患)(acquired cystic disease of the kidney)
- 常染色体劣性多発性囊胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease)

確率は30歳以下で0~0.2%, 30~49歳で2%, 50~70歳で11.5%, 70歳以上で22%と報告されている^{2,3)}. 別のMRIを用いた報告では、18~29歳の11%, 30~44歳の51%, 45~59歳の93%に少なくとも1個の嚢胞を認めた⁴⁾.

通常は、その正診度と低コストから超音波検査による診断が基本である^{5~7)}. しかし超音波検査で疑わしいときに通常はCTあるいはMRI検査を用いる⁸⁾. CT, MRIのいずれも超音波検査より小さいサイズの嚢胞まで検出可能である⁹⁾.

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, diagnostic criteria, diagnostic standard)で、1992年1月～2012

年7月の期間で検索した。文献3は期間外だが単純性腎嚢胞について貴重な論文であり加えた。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Grantham JJ. N Engl J Med 2008; 359: 1477-85.
2. Ravine D, et al. Am J Kidney Dis 1993; 22: 803-7.
3. McHugh K, et al. Radiology 1991; 178: 383-5.
4. Nascimento AB, et al. Radiology 2001; 221: 628-32.
5. Belibi FA, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 6-8.
6. Barua M, et al. Semin Nephrol 2010; 30: 356-65.
7. Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 140-52.
8. Chapman AB, et al. Semin Nephrol 2011; 31: 237-44.
9. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1108-14.

II ADPKD：診断

3

海外の診断基準との比較

● 要 約

古くは1984年Bearの診断基準以降、いくつかの診断基準が報告されている。年齢の分類、嚢胞を診断する画像診断方法などにそれぞれ特徴がある。長く用いられてきたRavineの診断基準では初めて年齢別の基準が示されたが、*PKD1*家系のみを対象に作成された。*PKD1*、*PKD2*いずれの変異でも臨床症状は同じだが、*PKD1*のほうが末期腎不全に至るのは早く、嚢胞の数も多いことから、Peiの診断基準では*PKD1*家系に*PKD2*家系も対象に加えて作成された。欧米からの診断基準は、超音波断層像と遺伝子診断を組合せた検証を基に作成されており信頼性は高く参考にすべきだが、欧米人を対象としたエビデンスから作成されたものであり、日本人に適用可能か否か検証されていないことも考慮する必要がある。

● 解説

表にRavineの診断基準(1994年)^{1,2)}、Peiの診断基準(2009年)³⁾を示す。

海外ではいくつかの診断基準が報告され、古くは1984年Bearの診断基準⁴⁾(超音波断層像で片腎に2個以上、対側腎に1個以上確認されているもの)が報告されている。その後の海外からの診断基準も超音波検査による嚢胞個数を中心としている^{5~7)}。1994年にはRavineの診断基準²⁾(表)が報告され、初めて年齢別の基準が示された。Ravineの診断基準では、15~29歳で単純性腎嚢胞を認めるることはまれであることから、両腎あるいは片腎に2個以上あればADPKDと診断される。それに対してより高齢の場合、非ADPKD症例であっても単純性腎嚢胞の頻度が上がるため、より多くの個数の嚢胞が基準となる⁸⁾。

前述したようにADPKDの責任遺伝子として*PKD1*と*PKD2*が知られている。*PKD1*、*PKD2*いずれの変異でも臨床症状は同じだが、*PKD1*のほう

が末期腎不全に至るのは16~20年早く、嚢胞の数も多い⁹⁾。Ravineの診断基準²⁾は長い間使われてきたが、この診断基準は*PKD1*のみを対象に作られた基準であることが問題とされてきた。そこでPeiら³⁾は、58の*PKD1*家系と39の*PKD2*家系から、いまだ診断されていないADPKD症例の子ども*PKD1*家系577例、*PKD2*家系371例を対象に超音波による診断基準を作成した(表)。この診断基準では陽性予測値はすべての年代で100%だが、陰性予測値が15~29歳のみ85.5%(14.5%はADPKDであるにもかかわらず診断基準を満たさないことを意味する)とRavineの診断基準による陰性予測値より低い。その理由は、Ravineらが「2個以上」の嚢胞を認めれば大半の単純性腎嚢胞は除外できると考えているのに対し、Peiら³⁾は遺伝子診断で異常を認めない30歳未満の症例でも2.1%(144例中3例)に1個、0.7%(144例中1例)に2個の嚢胞を認めたため「3個以上」を基準とするべきとしたためと思われる。また*PKD2*遺伝子に変異を認める症例に対しては、特異度と陽性予測値は高いが、感度と陰性予測値が

表 ADPKD の超音波断層像による診断基準

年齢(歳)	基準	陽性予測値	陰性予測値
Ravine の診断基準			
15~29	嚢胞が2個以上(両腎あるいは片腎)	99.2	87.7
30~39	両腎に各々2個以上	100	87.5
40~59	両腎に各々2個以上	100	94.8
≥60	両腎に各々4個以上	100	100
Pei の適格診断基準			
15~29	嚢胞が3個以上(両腎あるいは片腎)	100	85.5
30~39	嚢胞が3個以上(両腎あるいは片腎)	100	96.4
40~59	両腎に各々2個以上	100	94.8
≥60	両腎に各々4個以上	100	100
Pei の除外診断基準			
15~29	嚢胞なし	96.6	90.8
30~39	嚢胞なし	94.0	98.3
40~59	嚢胞が1個以下(両腎あるいは片腎)	96.7	100

低い(15~29歳 69.5%, 78% : 30~39歳 94.9%, 95.4% : 40~59歳 88.8%, 92.3%)という問題がある。偽陽性が多い診断基準は腎移植のドナーとなり得る患者にとっては問題が多い。そこで Pei ら³⁾は除外診断を提案している。この除外診断を適応すると、40歳以上で嚢胞が1個以下(両腎あるいは片腎)の場合、陰性予測値 100%, 30~39歳で嚢胞が1個もない場合、98.3%であった。

● 日本と海外の診断基準の違いおよび問題点

海外の診断基準では超音波による診断基準だけのものもあるのに対して、日本の診断基準は前項で示したように家族内発症が確認されているかどうか、

また超音波断層像だけでなく、CT, MRI における基準を示しているのが特徴である。しかし、年齢による分類は明確ではなく、検証は行われていない。それに対して、海外では超音波断層像と遺伝子診断を組合せた検証を基に作成されており、信頼性は高く参考にすべきであるが、欧米人を対象としたエビデンスから作成されたものであり、発症年齢の違いがある可能性もあり日本人には必ずしも適用できないかもしれないことも考慮する必要がある。

今後、治療法が確立された場合の早期診断や移植ドナー候補のための除外診断が必要になってくる。その際には超音波断層像に比べて嚢胞の検出率が4倍といわれる CT・MRI が積極的に活用されることが予想される。したがって CT・MRI を用いた場合の日本人の新たな診断基準を作成することが今後の課題である。年齢別さらに遺伝子診断に基づき陽性予測値、陰性予測値などの検証を行ったものが望ましい。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード : ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, diagnostic criteria, diagnostic standard)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Ravine D, et al. Am J Kidney Dis 1993; 22: 803-7.
2. Ravine D, et al. Lancet 1994; 343: 824-7.
3. Pei Y, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 205-12.
4. Bear JC, et al. Am J Med Genet 1984; 18: 45-53.
5. Belibi FA, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 6-8.
6. Barua M, et al. Semin Nephrol 2010; 30: 356-65.
7. Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 140-52.
8. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1108-14.
9. Harris PC, et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3013-9.

II ADPKD：診断

4

必要な検査

● 要 約

ADPKD 診断における必須検査は、末期腎不全も含めた腎疾患患者の有無、頭蓋内出血・脳血管障害患者の有無などの家族歴、高血圧、脳血管障害、尿路感染症、発熱、腰痛などの既往症、肉眼的血尿、腰痛・側腹部痛、腹部膨満、頭痛、浮腫、嘔気などの自覚症状、血圧、腹囲、心音、腹部所見、浮腫の有無などの身体所見、血液検査と尿沈渣、尿中蛋白定量、尿中アルブミン定量などの尿検査、eGFRなどの腎機能検査、頭部 MR アンジオグラフィ(MRA)を用いた頭蓋内動脈瘤のスクリーニングである。腎の画像診断としては超音波検査が最も簡便である。尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ(NAG)、尿中 β_2 -ミクログロブリン値などの尿細管逸脱酵素量の測定、腎 MRI、腎 CT などは適宜行う。

● 解説

診断は家族歴と画像診断での嚢胞の確認による。超音波診断は簡便なために最も広く用いられている画像診断だが、重症度や進行度の評価はCTやMRIには劣る。画像診断についての詳細は次項5で述べる。

1. 必ず行うべき検査(表)

(1) 家族歴の聴取：家族歴を聴取し、家系図を作成する。家系図は、「医学部卒前遺伝医学教育モデルカリキュラム(2013年1月)」〔日本医学会、全国遺伝子医療部門連絡会議、日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会(http://jshg.jp/news/data/news_130422.pdf)〕に示された記載法にしたがって作成する。特に、透析療法、移植も含めた腎疾患患者の有無、頭蓋内出血・脳血管障害患者の有無については詳しく聴取する。

診断基準の項目でも示したように、家族内発生が確認されるか否かは診断にとって非常に重要である。昔からすべての ADPKD 患者の診断が適確に行われていたわけではない。例えば両親が原疾患不明だが透析を受けていた、脳出血

表 ADPKD 診断における必須項目ならびに検査

- | |
|--|
| 1) 必ず行うべき検査 |
| (1) 家族歴：腎疾患(透析移植を含む)、頭蓋内出血・脳血管障害 |
| (2) 既往歴：脳血管障害、尿路感染症 |
| (3) 自覚症状：肉眼的血尿、腰痛、側腹部痛、腹部膨満、頭痛、浮腫、嘔気など |
| (4) 身体所見：血圧、腹囲(仰臥位で、臍と腸骨稜上縁を回るラインで測定する)、心音、腹部所見、浮腫 |
| (5) 尿検査：尿一般検査、尿沈渣、尿蛋白/尿クレアチニン比 |
| (6) 腎機能：血清クレアチニン、推算 GFR |
| (7) 画像検査：腹部超音波検査、頭部 MRA |
| 2) 適宜行う検査 |
| (1) 血液・尿検査：動脈血ガス分析、24 時間蓄尿による腎機能の評価 |
| (2) 身体所見：鼠径ヘルニア |
| (3) 画像診断：MRI、CT、心臓超音波検査 |

で急死したなどの家族歴は、家族内発生を強く疑わせる。

- (2) 既往症の聴取：高血圧、脳血管障害、尿路感染症、発熱、腰痛
現状でも、すべての症例が若年で診断される

わけではない。健診で高血圧を指摘されたことがある、頻回に発熱し尿路感染症と診断され抗生素にて解熱した、慢性的に腰痛がある、などの所見は重要である。特に脳血管障害の既往は脳動脈瘤破裂が原因の可能性もあり、確実に把握する必要がある。

- (3) 自覚症状の聴取：肉眼的血尿、腰痛・側腹部痛、腹部膨満、頭痛、浮腫、嘔気など。受診時にどのような症状を有しているか、上記のような ADPKD によるものと考えられる症状は重要である。
- (4) 身体所見
 - ①血圧測定：高血圧は末期腎不全に至るリスク因子である。受診時に測定するのみならず、自宅でも定期的に測定する習慣が重要である。腎機能が正常であっても上昇していることが少なくない。
 - ②腹囲測定：仰臥位で、臍と腸骨稜上縁を回るラインで測定する。
 - ③心音：ADPKD に合併する心疾患の有無。
 - ④腹部所見：巨大な肝嚢胞、腎嚢胞では腹部膨満が著しい。
 - ⑤浮腫の有無：心機能、腎機能低下により起こり得る。
- (5) 血液・尿検査
 - ①血算：貧血は腎不全の程度に応じて認められる。感染症による白血球增多などを確認する。
 - ②血液生化学(総蛋白、アルブミン、Na, K, Cl、尿酸、尿素窒素、クレアチニンなど)：ADPKD に伴う腎機能のみならず全身状態の評価も行う。腎機能低下のある患者では血清クレアチニン値の上昇を認める。肝嚢胞があっても肝機能は正常であることが多い。
 - ③尿検査一般、尿沈渣：血尿(尿潜血反応、顕微鏡的血尿)、円柱、蛋白尿、膿尿などの異常所見を確認する。
 - ④尿中蛋白定量：ADPKD でも腎機能低下に伴い尿中蛋白が観察される。
- (6) 腎機能検査：推算 GFR(mL/分/1.73 m²) [eGFR = $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$)]¹⁾
- (7) 画像検査
 - ①超音波検査(腹部)：最も簡便な画像診断

②頭部 MR アンジオグラフィ：頭蓋内動脈瘤のスクリーニング

海外からは遺伝子診断も加えた診断のアルゴリズムも提唱されているが²⁾、遺伝子診断自体が確立しておらず不十分である。ADPKD の診断は前項の画像診断基準を満たすことが必須であるが、上記したような情報も必ず必要である。

2. 適宜行う検査

(1) 血液・尿検査

- ①Ca, Pi：腎機能低下に伴うカルシウム代謝異常
- ②動脈血ガス分析：腎機能低下に伴うアシドーシス
- ③24 時間蓄尿による腎機能の評価：クレアチニン・クリアランス(蓄尿が必要であり、入院時に施行する場合は感染制御など risk-benefit balance を十分に考慮する)
- ④尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG)，尿中 β_2 -ミクログロブリン値などの尿細管逸脱酵素量の測定を定期的に行うことが望ましい。

(2) 身体所見：鼠径ヘルニアにも注意を払う。

(3) 画像検査

- ①MRI：次項参照
- ②CT：次項参照
- ③心臓超音波検査：心疾患(心臓弁膜症を含む)の有無、心臓弁の異常・逆流の評価に適した検査法
- ④注腸検査：臨床的に大腸憩室が疑われる場合に行う検査法

●文献検索

文献は PubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, testing, examination, inspection, checkup, laboratory diagnosis)で、1992 年 1 月～2012 年 7 月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Matsuo S, et al. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-92.
2. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1108-14.

II ADPKD：診断

5

画像診断

● 要 約

超音波検査はADPKDの診断と評価のための基本的画像検査法だが、進行度の評価は腎機能より腎容積で行うほうが適切であるとも報告され、経過観察には単純CTあるいはMRIが適切である。いずれも超音波検査よりも小さいサイズの嚢胞の検出に優れ、特にMRIではT2強調画像において直径2mmの嚢胞も同定可能といわれている。画像検査(超音波検査・CT・MRI)それぞれによって特徴的な嚢胞所見が得られる。また脳動脈瘤などの重要な合併症に対する画像診断も臨床上重要である。重篤な有害事象もあり、造影剤の使用についてはそのリスクベネフィットバランスに十分配慮すべきである。また、MRAは脳動脈瘤のスクリーニングに有用である。MRAは非侵襲的検査であり、造影剤を用いずに行えることが大きな利点である。ADPKD確定診断後の画像検査は、経過観察のみであれば単純CTで十分であり、1,000mL以下であれば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。スクリーニングとしての画像診断は、30歳を目安に行うことを推奨する。

● 1) 画像検査の評価

ADPKDの診断は家族歴と腎画像診断によって嚢胞を確認することで行われる^{1,2)}。しかし新規ADPKD症例の1/4は家族歴がなく³⁾、画像診断がより重要となる。進行度の評価は腎機能より腎容積で行うほうが適切であるとも報告され、さまざまな方法で正確に腎および腎嚢胞容積を測定する方法が報告されている。簡易的に腎容積を測定するには以下ののような計算式が用いられている⁴⁾。

$$\text{腎容積} = \pi/6 \times \text{length} \times \text{width} \times \text{depth}$$

簡便な方法としては超音波診断は直径1cm以上であれば腎嚢胞を同定することが可能で、効果やコスト、安全性の点から考えて、最も広く用いられている画像診断である。CTやMRIも用いられているが、これらをADPKD診断方法として超音波診断と直接比較した報告はない。

● 2) 超音波断層法(図1)

ADPKDの診断と評価のための基本的画像検査法。腎臓の嚢胞の程度、腎臓の大きさ、腎結石の有無、肝臓、脾臓、脾臓、卵巣の嚢胞性疾患の有無、胆管系の拡張の有無を評価する。重症度や進行度の評価はCTやMRIには劣る³⁾。

● 3) CT, MRI

図2に造影CT像を、図3にMRI T2強調画像を示す。嚢胞の確定診断目的の場合、通常は超音波検査で疑わしいときに用いる⁵⁾。いずれも超音波検査よりも小さいサイズの嚢胞の検出に優れて、特にMRIではT2強調画像において直径2mmの嚢胞も同定可能といわれている³⁾。また、腎全体の容積もMRIを用いた場合の誤差は5%未満と報告されている^{6,7)}。しかしCTでは放射線被曝、造影剤によるア

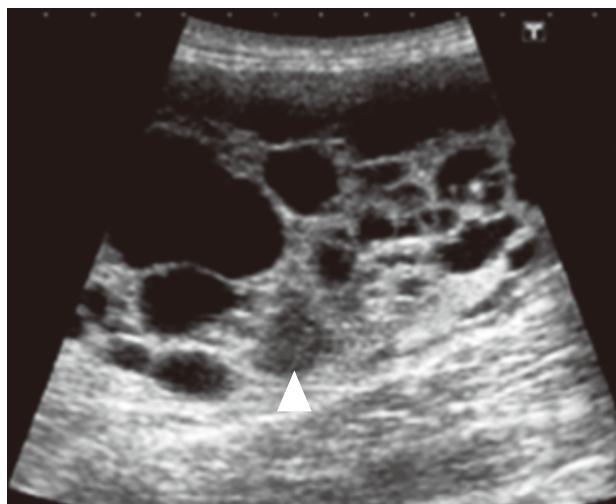


図 1 ADPKD の超音波画像

大小多数のエコー輝度の低い(黒い)袋のように見えるものが囊胞である。矢印で示した内部エコー輝度がやや高く不均一な囊胞は感染あるいは出血が疑われる。



図 2 ADPKD の造影 CT 画像

比較的初期の ADPKD であり、まだ腎臓の腫大は明らかでない。大小多数の低吸収域(黒い)袋のように見えるものが囊胞である。

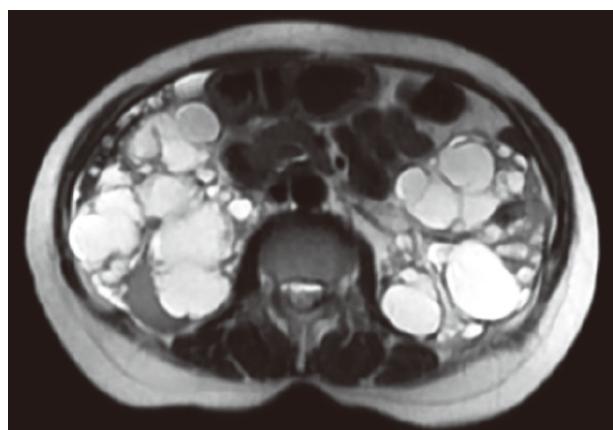


図 3 MRI T2 強調画像

両側腎臓には多数の高信号で均一な大小の囊胞が認められる。

レルギー反応と腎毒性、MRI ではガドリニウム含有造影剤による nephrogenic systemic fibrosis(NSF：腎性全身性線維症)といった有害事象が報告されており、特に造影剤の使用についてはそのリスクベネフィットバランスに十分配慮すべきである³⁾。したがって経過観察には単純 CT(造影は必須ではない)あるいは単純 MRI⁵⁾が適切である。ADPKD の進行度の評価は腎機能より腎容積で行うほうが適切であるとも報告されており^{8~10)}、腎容積の経過観察には単純 CT や MRI のほうが超音波断層法よりも優れている。

4) そのほかの画像診断

1. 排泄性腎盂造影法、CT ウログラフィ、MR ウログラフィ

ADPKD の診断を目的として行う検査法でない。結石などで尿管の通過障害が疑われるときには選択肢となる。造影剤は腎機能低下患者に対しては原則として使用しない。

2. 腎動脈血管造影法

侵襲的検査法であり、特殊な例外を除いて行うべき検査法でない。

3. カラードプラ超音波検査

腎血流や血流抵抗指数は、腎機能低下や高血圧と相関する^{11,12)}。MRI も腎血流の測定に用いられている¹³⁾。

4. 頭部 MR アンジオグラフィ(MRA)(図 4)

頭蓋内動脈瘤のスクリーニングを行う¹⁴⁾。MRA は非侵襲的検査であり、古くからの脳血管造影と比べると容易に行うことができる。以前は動脈瘤の検査に CT アンジオグラフィ(CTA)を用いていたが、MRA では造影剤を使う必要がない。MRA は脳血管内腔の形態画像ではなく、血管腔内の血流信号のみが選択的に描出される。つまり血流および血流に関連した機能情報の可視化画像である。MRA の血流信号強度は血流速度、血流方向など血流に依存するものや、撮影方法など多くの要因に影響される。実際に MRA によるスクリーニングは ADPKD の若年

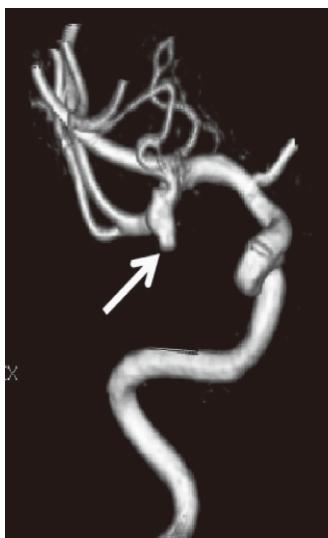


図4 頭部MR angiogra
フィ(MRA)

左中大脳動脈分岐部に、下方に
突出する3mm程度の動脈瘤を
認める。

患者の生命予後を改善することが報告されている¹⁴⁾。頭蓋内動脈瘤破裂は致死的合併症であるため、ADPKDの診断がなされた時点でMRAを施行することが望ましい(CQ6参照)。MRAでは6mm以上は100%、5mmで88%、4mmで68%、3mmで60%、2mmで56%の動脈瘤を検出することができるとされている¹⁵⁾。特に3D画像では、動脈瘤と親動脈の空間的位置関係を三次元表示することが可能となり、検査終了後も自由に再構築画像が得られるため、単に局在診断のみならず微細形態情報や血管構築を立体的に把握することが可能とされている¹⁶⁾。ADPKD患者と一般の患者でMRA検査所見に違いがあるとの報告はない。多くは半球状に突出し、その部位、大きさ、形から治療方針が決定される。一般には内頸動脈に多いとされるが、ADPKDでは中大脳動脈に認められることが多いといわれている¹⁷⁾。MRAはスクリーニングで用いた場合未破裂動脈瘤の検出において感度86~95%、特異度100%といわれている¹⁸⁾。

● 5) ADPKD確定診断後の画像検査

CTやMRIは一度検査すべきであるが、その頻度について一定の見解はない。腎機能低下の進行は、

前項でも述べたように腎腫大と密接に関係している。しかしそのほかにも血尿や囊胞感染の既往や高血圧などさまざまなりスク因子が知られている^{19,20)}。したがって、進行度によるが、1,000mL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。必ずしもMRIである必要はなく、腎容積による経過観察のみであれば単純CTでも十分である。

● 6) スクリーニングとしての画像診断

一度スクリーニング目的の検査を受けて陰性であった場合、その後どのくらいの間隔で次回の検査を行えばよいか統一された見解はない。PKD2遺伝子異常家系は、PKD1遺伝子異常家系に比べ腎不全の進行が遅いlate-onset型であり、予後が比較的良好である²¹⁾。PKD1遺伝子異常患者では30歳以上ではほぼ100%に囊胞が観察されるが、発症の遅いPKD2遺伝子異常患者では囊胞が観察されないことがあり、ADPKD家系が明らかな家族に対するスクリーニングで画像診断における陰性所見だけで判断することは慎重である必要がある。超音波診断で囊胞がみつからないにもかかわらず、将来ADPKDを発症する確率は10代、20代、30代でそれぞれ46%、28%、14%である²²⁾。

ADPKD患者の子どもに対する検査については別項で述べるが、最初に検査すべき時期については統一した見解はなく、倫理的にも判断は難しい。しかし30歳代から高血圧・脳動脈瘤の頻度が高くなり治療介入の必要性が高まるごと、30~39歳での除外診断率が98%以上であることを考慮すると、30歳を目安に検査を行うことを推奨する。逆に30歳代で初めて検査を受けてADPKDが否定さればその後発症する可能性は低いと考えられる。したがって初めて検査を受ける時期が重要であり、10歳代、20歳代では再検査が必要だが、加齢とともに検査の間隔を延ばすことは可能であろう。ただし、若年でも高血圧やADPKDを疑わせる既往歴を有する症例に対しては積極的な画像診断を行うべきであり、検査を受けるのは患者ならびに家族の意思であることもふまえて個々の状況による対応が必要である。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, imaging diagnosis)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。期間外だが文献18は脳動脈瘤スクリーニングの、また文献22も超音波によるスクリーニングの貴重な報告であり加えた。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Barua M, et al. Semin Nephrol 2010; 30: 356-65.
2. Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 140-52.
3. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1108-14.

4. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 820-9.
5. Nascimento AB, et al. Radiology 2001; 221: 628-32.
6. Wolyniec W, et al. Pol Arch Med Wewn 2008; 118: 767-73.
7. Bae KT, et al. J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 614-9.
8. Grantham JJ. N Engl J Med 2008; 359: 1477-85.
9. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 148-57.
10. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006; 354: 2122-30.
11. Ramunni A, et al. Hypertens Res 2004; 27: 221-5.
12. Kondo A, et al. Int J Urol 2001; 8: 95-8.
13. King BF, et al. Kidney Int 2003; 64: 2214-21.
14. Pirson Y, et al. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 269-76.
15. Vega C, et al. Am Fam Physician 2002; 15: 601-8.
16. 佐藤 透. 脳神経外科 2002; 30: 487-93.
17. Gieteling EW, et al. J Neurol 2003; 250: 418-23.
18. Ross JS, et al. Am J Neuroradiol 1990; 11: 449-55.
19. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1560-7.
20. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992; 41: 1311-9.
21. Torra R, et al. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2142-51.
22. Bear JC, et al. Am J Med Genet 1984; 18: 45-53.

II ADPKD：診断

6

鑑別診断

● 要 約

臨床症状や画像診断から、多発性単純性腎嚢胞、後天性囊胞性腎疾患、結節性硬化症など除外すべき疾患を鑑別する(表1)^{1,2)}。特に結節性硬化症の30%は嚢胞腎以外の典型的な症状を欠き、ADPKDと診断されてしまう症例も少なくないといわれ注意が必要である。そのほかにも尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis)、多嚢胞腎(multicystic kidney)(多嚢胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney))、多胞性腎嚢胞(multilocular cysts of the kidney)、髓質嚢胞性疾患(medullary cystic disease of the kidney)、oral-facial-digital syndromeなどが鑑別すべき疾患としてあげられる。日常臨床で遭遇する鑑別すべき疾患には非常にまれな疾患も含まれ、腎嚢胞以外にそれぞれ特徴的な所見が報告されているが、診察時にそれらの所見が認められるとは限らず慎重な診断が要求される症例もある。

● 解説

ADPKDとの鑑別疾患は遺伝性疾患と後天性疾患がある。鑑別すべき疾患のうち代表的な遺伝性疾患を表2に示す。結節性硬化症(tuberous sclerosis complex:TSC)の遺伝形式は常染色体優性遺伝で、その発症頻度は10,000人に1例である。その責任遺伝子はTSC1とTSC2が知られている。TSC1の遺伝子産物はhamartin、TSC2の遺伝子産物はtuberinで、いずれも細胞質内ミクロソームや細胞骨格に関与する。TSCの約20%に腎嚢胞を伴う³⁾。顔面血管線維腫、爪周囲線維腫、白斑、粒起革様皮などの皮膚病変、網膜過誤腫、網膜血管筋脂肪腫、腎血管筋脂肪腫、てんかん発作、精神遅滞、大脑皮質結節、上衣下巨細胞星状細胞腫、心臓横紋筋腫、リンパ脈管筋腫症などの症状を特徴とする²⁾。PKD1に隣接する結節性硬化症の責任遺伝子TSC2と、PKD1の連続的な欠損は、TSC2/PKD contiguous gene syndromeと呼び、結節性硬化症と

ADPKD両方の症状が出現して、腎嚢胞も結節性硬化症単独の場合より重篤で、幼児あるいは小児期から嚢胞腎症状が重篤化し、通常20歳代には末期腎不全に至る⁴⁾。またTSCの30%は嚢胞腎以外の典型的な症状を欠き、ADPKDと診断されてしまう症例も少くないといわれている^{1,5)}。

von Hippel-Lindau病の遺伝形式は常染色体優性遺伝で、その発症頻度は50,000人に1例である。25~45%の症例に中枢神経系や網膜の血管芽腫、脾嚢胞、褐色細胞腫、腎細胞癌をきたす²⁾。海綿腎の発症頻度は5,000人に1例といわれ遺伝形式は明らかではない²⁾。腎髓質石灰化症を合併し、静脈性腎孟造影では腎乳頭のpaintbrush appearanceが特徴的である²⁾。ADPKDでもまれに生後1年以内に発症し、ARPKDと鑑別が難しいこともある^{1,2,6)}。またautosomal dominant polycystic liver disease(ADP-CLD)もADPKDとの鑑別が必要である⁷⁾。ADP-CLDの責任遺伝子はPKD1やPKD2とは異なる^{8~10)}。従来はADPKDとADPCLDの鑑別は腎嚢

表1 ADPKD以外の主な腎嚢胞性疾患

疾患名	嚢胞数	嚢胞の分布と大きさ	嚢胞がみつかる年齢	鑑別すべき症状
多発性単純性腎嚢胞	少	大小不同の嚢胞、非一様に分布	すべての年齢	30歳未満はまれ、加齢とともに増加
後天性嚢胞性腎疾患	少～多	びまん性	成人	ESRDに先行して嚢胞形成
結節性硬化症	少～多	比較的小さな(1～2cm以下) 嚢胞が一様に分布	すべての年齢	腎血管筋脂肪腫、皮膚病変、爪周囲線維腫、網膜過誤腫、心臓横紋筋腫
ARPKD	多	びまん性、小さな嚢胞	出生時	巨大腎、先天性肝線維症

(文献1), (2)より引用、改変)

表2 主な遺伝性腎嚢胞性疾患の責任遺伝子

遺伝子	蛋白	細胞内局在	腎外症状
Autosomal dominant polycystic kidney disease			
<i>PKD1</i>	Polycystin 1	一次線毛、デスマゾーム、接着斑、接着結合、tight junctions	肝、脾、精囊、頭蓋内動脈瘤、くも膜嚢胞、大動脈瘤、僧帽弁逸脱症、腹壁ヘルニア
<i>PKD2</i>	Polycystin 2	一次線毛、中心体、小胞体	<i>PKD1</i> と同じ
Autosomal recessive polycystic kidney disease			
<i>PKHD1</i>	Fibrocystin	一次線毛、apical membrane	先天性肝線維症、Caroli病
Tuberous sclerosis complex(autosomal dominant)			
<i>TSC1</i>	Hamartin	細胞質内ミクロソーム、細胞骨格	顔面血管線維腫、forehead & scalp patches、粒起革様皮、爪下線維腫、白斑、subependymal giant cell astrocytomas、心横紋筋腫、pulmonary lymphangiomyomatosis
<i>TSC2</i>	Tuberin	細胞質内ミクロソーム、細胞骨格、polycystin 1との相互作用	<i>TSC1</i> と同じ
Von Hippel-Lindau disease(autosomal dominant)			
<i>VHL</i>	pVHL	細胞質、小胞体、ciliogenesisに必要	網膜and/or中枢神経系血管芽腫、褐色細胞腫、脾嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫
Medullary cystic kidney disease(autosomal dominant)			
<i>MCKD1</i>	Unknown	Unknown	Gout
<i>MCKD2</i>	Uromodulin	Secreted anchored protein	Gout
Nephronophthisis(autosomal recessive)			
<i>NPHP1</i>	Nephrocystin 1	一次線毛、中心体、接着斑、接着結合	網膜色素変性症(Senior-Loken syndrome)、眼球運動失調症(Cogan syndrome)、遺伝性肝線維症、末梢骨形成不全(cone-shaped epiphyses)、小脳運動失調症
<i>NPHP2</i>	Inversin	一次線毛、中心体、接着斑、接着結合	内臓逆位、心室中隔欠損症
<i>NPHP3</i>	Nephrocystin 3	一次線毛、中心体(予想)	<i>NPHP1</i> と同じ
<i>NPHP4</i>	Nephrocystin 4	一次線毛、中心体、接着結合	<i>NPHP1</i> と同じ
<i>NPHP5</i> ; <i>IQCB1</i>	Nephrocystin 5	一次線毛	<i>NPHP1</i> と同じ
<i>NPHP6</i> ; <i>CEP290</i>	Nephrocystin 6	中心体	<i>NPHP1</i> と同じ
Oral-facial-digital syndrome type 1(X-linked)			
<i>OFD1</i>	OFD1 protein	中心体	口腔内(舌裂、口蓋裂)および顔面、broad nasal root

(文献13)より引用、改変)

胞の有無といわれていたが、腎にもわずかに囊胞が認められるにもかかわらず、腎機能が低下せず肝囊胞が進行していく症例もあり、鑑別に難渋することもある¹¹⁾。髓質囊胞性疾患(medullary cystic disease of the kidney)は常染色体優性遺伝性疾患である。責任遺伝子としてMCKD1とMCKD2が知られている。ADPKDとの鑑別で問題となるのは、本疾患は30歳代で発症することが多いことである。Oral-facial-digital syndromeはまれな疾患であり、口腔内・顔面異形症、精神遅滞が発現する。多囊胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney)は片側腎に発症し、囊胞壁の石灰化が著明である。

後天性疾患には、多発性単純性腎囊胞や後天性囊胞性腎疾患がある。多発性単純性腎囊胞との鑑別には苦慮することも少なくないが、若年では単純性腎囊胞はまれであること、単純性腎囊胞では腎実質に影響しない、つまり腎腫大をきたさないことが参考となる。後天性囊胞性腎疾患は、CKDの7%，末期腎不全の20%に認められる²⁾。両側性に多発腎囊胞が認められ、腎機能が低下するにもかかわらず、腎容積は正常あるいは縮小する。それに対してADPKDでは腎容積が通常大きくなるため、腎の

大きさは両者の鑑別診断の一助となる¹²⁾。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, differential diagnosis)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

- Barua M, et al. Semin Nephrol 2010; 30: 356-65.
- Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1108-14.
- Wolyniec W, et al. Pol Arch Med Wewn 2008; 118: 767-73.
- Brook-Carter PT, et al. Nat Genet 1994; 8: 328-32.
- Sampson J, et al. Am J Hum Genet 1997; 61: 843-51.
- Fick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1863-70.
- Hoevenaren IA, et al. Liver Int 2008; 28: 264-70.
- Li A, et al. Am J Hum Genet 2003; 72: 691-703.
- Davila S, et al. Nat Genet 2004; 36: 575-7.
- Drenth JP, et al. Nat Genet 2003; 33: 345-7.
- Pei Y, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 140-52.
- Calvet JP. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1205-11.
- Torres VE, et al. Lancet 2007; 369: 1287-301.

II ADPKD：診断

7

遺伝子診断(遺伝子スクリーニングも含めて)^{※1)}

● 要 約

ADPKD は病因遺伝子が判明している常染色体優性遺伝病であるが、典型例については画像診断で両側の腎臓に多発する嚢胞の存在から診断が容易である。ADPKD の遺伝学的検査は、研究目的で行われる場合を除けば、一般診療として、国内で実施することは困難である。研究の一環として、または海外の検査室に検体を送って遺伝学的検査を実施する場合には、その適応を十分に考慮したうえで実施すべきである。

● 解説

ADPKD は *PKD1* 遺伝子(遺伝子座 16p13.3)または *PKD2* 遺伝子(遺伝子座 4q21)の変異により発症する常染色体優性遺伝病である^{1,2)}。多発する嚢胞により両側の腎臓や肝臓が腫大している典型例については画像診断での診断が容易であり、遺伝学的検査を行う必要はない。そのため多くの場合 ADPKD は遺伝学的検査の適応にならない。

一方、生体腎移植・生体肝移植のドナー選定時、ドナー候補者が非罹患者であることを確定することが困難な場合や、出生前診断が必要な場合などにお

いては、遺伝学的検査が検討されることがある。

1. 遺伝学的検査実施にあたって

遺伝学的検査の実施にあたっては、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)に基づいて実施すべきである。すでに発症している患者の診断を目的に行われる遺伝学的検査は、十分なインフォームドコンセントを得たうえで、原則として主治医の責任で行うが、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリング^{※2)}が受けられるよう配慮する。また ADPKD の遺伝学的検査においては、現在の技術では *PKD1* 遺伝子または *PKD2* 遺伝子に遺伝子変異を特定できるのは

^{※1)}日本医学会のガイドラインでは、下記の JCCLS の提言に基づき、生殖細胞系列の遺伝情報を明らかにする検査を表す用語として「遺伝子検査」ではなく、「遺伝学的検査」を用いている。

遺伝子関連検査の分類と定義：特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会 (Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards : JCCLS) に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」の提言に基づき、これまで一般的に用いられてきた「遺伝子検査」の用語を次のように分類・定義する。

- 1) 病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)：ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス、細菌等微生物)の核酸(DNA あるいは RNA)を検出・解析する検査
 - 2) ヒト体細胞遺伝子検査：癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に限局し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査
 - 3) ヒト遺伝学的検査：単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別にかかる遺伝学的検査等、ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査
- 1)～3)を総称して「遺伝子関連検査」とし、一般的にはそれぞれ、①病原体遺伝子検査、②体細胞遺伝子検査、③遺伝学的検査の用語を用いる。

70～80%程度で、ADPKDであっても必ずしも遺伝子変異が特定できるわけではないことを遺伝学的検査実施前に説明し、理解を得ておく必要がある³⁾。患者の血縁者として生体腎移植あるいは生体肝移植のドナーになるために遺伝学的検査を行う場合は、まず移植を受ける患者の遺伝子変異を特定したうえで対象者の検査を実施するべきである⁴⁾。なお、日本の現状ではADPKDの遺伝子診断を一般診療として、国内で実施することは困難であり、遺伝学的検査が必要な場合には、国内の研究機関あるいは海外の検査施設への依頼を考慮する[海外の検査施設は、GeneTests(<http://www.genetests.org>)のサイトから検索できる]。

2. ADPKD 未発症者の遺伝学的検査について

ADPKDでは遺伝子変異をもっている患者はほぼ100%発症するといわれている(浸透率100%)。そのため、未発症者を検査する場合(発症前診断)は、遺伝子変異が発見された場合、将来のADPKDの発症をほぼ確実に予測することになる。検査を行うことの不利益に関しても十分に説明を行う必要がある。さらに現時点ではADPKDは発症前の予防法や発症後の治療法が確立されていない疾患であり、発症前診断においては、検査前後の被検者の心理への配慮および支援は必須で、十分な遺伝カウンセリングを実施できる体制の下で検査を実施することが重要である。

3. 出生前診断としての遺伝子検査

出生前診断には、医学的にも社会的および倫理的にも留意すべき多くの課題があることから、検査・診断を行う場合は日本産科婦人科学会等の見解を遵守し、適宜遺伝カウンセリングを行ったうえで実施

るべきである。ADPKDの腎臓や肝臓における囊胞形成が胎児期より確認されることがある。胎児期より囊胞が確認される場合、胎児致死や、出産後の高血圧、腎不全の進行がみられることがあるため、両親のどちらかがADPKDで、胎児の診断を希望する場合、海外では超音波検査の実施が望ましいとする報告がある⁵⁾。一方、胎児期に囊胞のみられないADPKD患者の場合、早期に致死に至る重症患者はほとんどない。以上のことを考慮すると、両親より出生前診断の希望があった場合には遺伝カウンセリングを実施のうえで超音波検査を実施し胎児の囊胞の有無を確認することを推奨する。もし超音波検査で囊胞が確認されない場合にも、良好な予後を考慮すると、日本産科婦人科学会の見解^{*3)}で示されている要件の1つである「重篤な疾患」にはあてはまらず、遺伝学的検査を用いた出生前診断、着床前診断を行う適応はないことを説明する。その際にはADPKDに罹患していたとしても、胎児期の超音波検査で囊胞が発見されなければ、出生直後より腎障害が進行する可能性が低いという事実を同時に知らせるのが適当である。

前述した日本医学会ガイドラインにおいては、「出生前診断」について、3-2)-(3)出生前診断の項で、以下のように記載されている。「出生前診断には、医学的にも社会的および倫理的にも留意すべき多くの課題があることから、検査、診断を行う場合は日本産科婦人科学会等の見解を遵守し、適宜遺伝カウンセリングを行ったうえで実施する。」

これを受けて、2013年6月に日本産科婦人科学会が公表したのが、「出生前に行われる検査および診

*2)日本医学会ガイドラインでは、遺伝カウンセリングを以下のように定義している。

遺伝カウンセリング：遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、①疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈、②遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育、③インフォームドチョイス(十分な情報を得たうえでの自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング、などが含まれる。

現在、わが国には、遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」(<http://jbmrg.org/>)と非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラーモード」(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)があり、いずれも日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している。

遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。

*3)日本産科婦人科学会の見解：日本産科婦人科学会(2013)「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」(http://www.jsog.or.jp/ethic/H25_6_shusseimae-idengakutekikensa.html)

断に関する見解」である。したがって、今後、わが国における出生前診断は、この見解に基づいて行われることになる。

詳しくは原文を参照してほしいが、この見解の特徴は、出生前に行われる検査を、①確定診断を目的とする検査と、②非確定的検査(スクリーニング検査など)とに分けて、それぞれ必要なプロセスを記載したことである。

確定診断を目的とする検査とは、羊水穿刺、緘毛採取などにより、胎児由来細胞・DNAを得て行われる遺伝学的検査を意味しており、胎児が罹患児である可能性を明らかにする検査を行う意義、診断限界、母体・胎児に対する危険性、合併症、検査結果判明後の対応等について検査前によく説明し、十分な遺伝カウンセリングを行ったうえで、インフォームドコンセントを得て実施することが求められている。

一方、非確定的な(いわゆるスクリーニング的)検査は、母体血清マーカー検査や当初から意図されたNT(nuchal translucency)測定だけではなく、ほぼ全妊婦を対象に行われる超音波検査も含んでいる。母体血清マーカー検査や超音波検査を用いたNT測定などの胎児異常のスクリーニング検査は遺伝学的検査に位置づけられるため、これを意図し、予定して実施する場合には、検査前に遺伝カウンセリングを十分に行うこととしている。さらに、検査を受けた後にどのような判断が求められ、その対応、方向性を選択することになるか、またこれらの場合、引き続き確定診断を目的とする遺伝学的検査等へ進む場合には再度遺伝カウンセリングが行われたうえでインフォームドコンセントを得て実施される過程を説明しておく必要があるとしている。

非確定的な(いわゆるスクリーニング的)検査のうち、通常の妊婦健診に伴う超音波検査で、意図せず偶発的にNT肥厚などのソフトマーカーが発見された場合にも、引き続き精査を受ける前に遺伝カウンセリングを十分に行い、結果の解釈とその意義について、理解を得られるように説明したのち確定診断

を目的とする検査に進むべきであるとしている。

日常的に行われる超音波検査はwell-beingを判断する日常的検査であるとともに、出生前診断として遺伝学的検査となり得ることにも言及していることは、わが国の出生前診断のあり方を考えるうえで特筆すべきである。

この見解では、出生前診断のあらゆる場面で、遺伝カウンセリングの重要性が述べられており、十分な遺伝医学的専門知識を備えた専門職(原則として臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝専門看護職)が検査前に適切な遺伝カウンセリングを行ったうえで、インフォームドコンセントを得て実施することとしている。この見解のなかに遺伝カウンセリングの定義、および誰が、どのように行うかについての記載はないが、この見解が引用している日本医学会のガイドラインに記載されている遺伝カウンセリングの定義および遺伝カウンセリング担当者が準用されるべきであると考える。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, genetic diagnosis)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

- 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン(2011年2月)
- 日本産科婦人科学会. 出生前に行われる検査および診断に関する見解(2013)(http://www.jsog.or.jp/ethic/H25_6_shusseimae-idengakutekikensa.html)

●引用文献

- The European Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell 1994; 77: 881-94.
- Mochizuki T, et al. Science 1996; 272: 1339-42.
- Harris P, et al. Nature Rev Nephrol 2010; 6: 197-206.
- Huang E, et al. Transplantation 2009; 87: 133-7.
- Brun M, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 55-61.

II ADPKD：診断

8

小児ならびに若年者での画像診断

● 要 約

ADPKD では小児ならびに若年者での画像を含めた診断基準が確立されていない。有効な治療方法が確立されていない現時点では、ADPKD 患者の子であっても発症していない場合には、小児期ならびに若年期での画像診断によるスクリーニング検査は推奨しない。

● 解説

ADPKD では小児ならびに若年者に超音波、CT、MRI 検査などの画像診断で嚢胞が確認されなくても罹患していることを否定できない。また、超音波、CT、MRI を用いた画像検査を含めて小児では診断基準が確立されていない。希望により検査を実施する場合も、検査実施の時点で腎嚢胞が確認されなくとも ADPKD に罹患しないとは断定できないことを被検者および両親が十分に理解した後に実施する必要がある。

一方、健康診断で尿所見の異常や高血圧¹⁾を指摘された場合、あるいは腹部膨満、腹痛・背部痛などの症状を呈した場合は、ADPKD の進行の早い可能性や他疾患との鑑別の必要があり、検査を行うことを推奨する。検査の方法としては、侵襲の少ない超音波検査をスクリーニングとして実施することを推奨する。ただし超音波検査を用いた報告で 15 歳未満では ADPKD であっても約 7% の症例で嚢胞が確認

できないといわれていることに留意すべきである。

なお、脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血²⁾や、高血圧、心肥大などは小児期より発症する危険性があるため、小児期で ADPKD と診断された場合には、定期的に未破裂動脈瘤、高血圧、心肥大のスクリーニング検査を行うべきである。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード : ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, imaging diagnosis, childhood or juvenile) で、1992 年 1 月～2012 年 7 月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 1192-6.
2. Schrier RW, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 1023-8.

II ADPKD：診断

9

初発症状

● 要 約

腎嚢胞以外の嚢胞は胎生期からすでに形成されているといわれるが、ほとんどが30～40歳代まで無症状で経過する¹⁾。自覚的な初発症状として、腹痛・腰背部痛、外傷後(体に衝撃を与えるスポーツによるものも含む)の肉眼的血尿、腹部膨満などがあげられる。急性疼痛は嚢胞出血、感染、尿路結石が原因となることが多い。慢性疼痛は4～6週持続する毎日の痛みと定義され、約60%の症例に認められるが、多くは嚢胞が原因と考えられる。肉眼的血尿は約半数の症例で認められる。他覚的には、健診などで指摘される高血圧も初発症状(所見)として重要である。

● 1) 急性の疼痛

病歴、身体所見、尿・血液検査、培養検査、画像診断から総合的に原因診断が必要である。腎以外の嚢胞に対する感染や出血も鑑別する必要がある。

1. 囊胞出血

痛みは鋭く、限局性で突然発症する。嚢胞の急激な増大と腎被膜の伸展により起こるとされている²⁾。しばしば肉眼的血尿を伴い、凝血塊の尿路通過も疼痛と関係するといわれている。被膜下や後腹膜への出血に伴う痛みは激しいことが多い。

2. 感染

嚢胞感染が多いが、尿路感染や腎実質の感染を伴う場合もある。痛みとともに発熱を伴い、さらに白血球增多症を伴うことが多い²⁾。尿路感染を伴う場合には膿尿を認めるが、感染が嚢胞に限局している場合に尿所見を認めないことも少なくない。通常の抗菌薬治療に反応しない場合や再燃を繰り返す場合は、ドレナージや開窓手術等の外科的処置を考慮する。排菌による治療効果だけでなく、菌の正確な同定という診断的意義も大きい。腎臓・肝臓の嚢胞感染の診断基準として、発熱(>38.5°C, >3日間)、腹

痛(特に腎・肝の圧痛)、CRP陽性、嚢胞出血の否定、ほかに発熱の原因がないことが提唱されているが、該当しない症例も少なくなく、あまり現実的でない³⁾。

3. 尿路結石

ADPKDの20%に合併し、腎痛が初発症状となることもある。

● 2) 慢性疼痛

慢性疼痛は4～6週持続する毎日の痛みと定義され、約60%に慢性の背部、側腹部、腹部の痛みを認める²⁾。頻度は腹痛(61%)より腰痛(71%)のことが多い²⁾。実際に外科的に腎嚢胞圧縮術を行った症例の80%が1年後に無痛であったということは、痛みの原因の多くが、腎臓にあると考えられる。その痛みは体動時に増強する。しかし最も大きな嚢胞が責任病巣とは限らず、びまん性に嚢胞の多くが感染していることもある。また、腎の重さによる脊椎や腰背筋の負担が慢性疼痛の原因となることもある。通常は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)でコントロール可能だが、腎機能への影響を忘れてはならない。

● 3) 肉眼的血尿

肉眼的血尿は30～50%の症例で認められ、初発症状となることもある。初めて肉眼的血尿を認める年代は平均30歳といわれる。肉眼的血尿は嚢胞の増大速度を反映し、腎腫大が著しい、腎機能が低下した、高血圧を有する群でより多い^{4,5)}。肉眼的血尿の多くはもともと血流に富む嚢胞を栄養する細血管からの出血、あるいは嚢胞の破裂が集合管へ流出するためと考えられているが、ほかに腎結石、腫瘍、ほかの糸球体腎炎の合併も考慮すべきである。肉眼的血尿を認めた場合には凝血塊による腎痛が起こることもあり、2～3Lの尿量確保が勧められる¹⁾。嚢胞破裂による肉眼的血尿のほとんどは、床上安静と輸液などの保存的治療で数日以内に消失する。肉眼的血尿のエピソードがある患者では、抗凝固薬は適応を厳密に考える必要がある。また、ボクシングやラグビーなどの腹部外傷が起こり得るスポーツは避けるように指導する¹⁾。出血が数週間以上持続し、疼痛

や貧血が重症化する場合には腎動脈塞栓療法や腎摘除術も含めた外科的処置を考慮する⁶⁾。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, initial symptom or presentation or manifestation)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Grantham JJ. N Engl J Med 2008; 359: 1477-85.
2. Hogan MC, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: e1-16.
3. Bajwa ZH, et al. Kidney Int 2004; 66: 1561-9.
4. Gabow PA, et al. Am J Kidney Dis 1992; 20: 140-3.
5. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1560-7.
6. Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis 1999; 34: 926-31.

II ADPKD：診断

10 腎症状

● 要 約

30～40歳代まで無症状のことが多い。腎腫大が進行すると消化管圧迫による食欲不振、通過障害、低栄養が出現することがある。

肉眼的血尿は経過中に半数近くの症例で経験される。尿濃縮力障害による多飲・多尿は、臨床的に明らかになることは少ない。

● 1) 自覚症状

急性あるいは慢性の腹痛や側腹痛は、ADPKDで頻度の高い自覚症状の1つであるが、30～40歳代まで無症状のことも多い¹⁾。

急性の腹痛は、囊胞感染や腎実質への感染、尿路結石、囊胞出血などが原因となる。本症の経過において、腎盂腎炎や腎囊胞感染などの尿路感染は、高率に合併する。女性でより頻度が高いが、男性では腎機能低下を促進すると報告されている¹⁾。囊胞内には全身的に投与した抗菌薬は到達しにくく、いったん感染すると難治化、重症化しやすい。かつては本症の死因の第1位であり、腎不全医療および抗菌薬が進歩した近年においても、患者の生活の質(QOL)および生命を脅かす重要な合併症である。腎囊胞以外の囊胞の感染や出血によるものも鑑別する必要がある。病歴や臨床経過、身体所見、尿検査、尿培養等に加え、超音波検査およびCT、MRI等の画像診断が参考になる。

慢性の腹痛は、腎囊胞の増大と腎腫大が進行した症例に多く、腎被膜の伸展や腎門部血管系の牽引が原因となる。一方、腎重量の増大による脊椎や腰背筋への負荷が慢性疼痛として自覚されることがあり、腎臓の局在とは無関係の部位の疼痛を訴えるこ

ともまれではない。腰痛(71%)のほうが、頻度的には腹痛(61%)より多いと報告されている²⁾。

これらの囊胞そのものに由来する疼痛に対して、NSAIDsを使用することが多いが、腎機能への影響を十分に考慮して使用すべきである。

ときに激痛を伴うことがあり、画像上、疼痛に一致した部位に巨大な囊胞を認める場合には、CTガイド下穿刺や外科的処置を考慮する^{3,4)}。

腎腫大、肝腫大が著しく進行すると、消化管を圧迫するために食欲不振、消化管通過障害、低栄養を呈する。

● 2) 尿異常

血尿については前項を参照。

蛋白尿が主要な症状となることは少なく、軽度蛋白尿にとどまることが多い。0.3 g/日を超える蛋白尿を認めるのは20%未満である。ネフローゼ症候群を伴う場合は、ほかの糸球体疾患、例えば微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎などの合併の可能性を考慮すべきである⁵⁾。

● 3) 腎機能障害

1. 尿濃縮力障害

嚢胞は胎生期からすでに形成されると考えられるが、最初に起こる腎臓の機能的な異常は、尿濃縮力の低下である。糸球体濾過量が正常な早期においても、デスマプレシンに対する反応異常や水制限試験に対する反応低下など、尿濃縮力障害をきたす⁶⁾。しかし、自覚症状として患者が多飲、多尿を訴えない限りは臨床的に明らかにならないことが多い⁷⁾。

2. 糸球体濾過量の低下、腎不全

多数～無数の嚢胞により腎腫大が顕著になるまで、糸球体濾過量(GFR)はネフロンの代償のために正常である⁸⁾。

40歳頃からGFRが低下し始め、その低下速度は平均4.4～5.9mL/分/年といわれている⁹⁾。

腎機能低下速度に影響する因子として下記の要因があげられている^{10～15)}。

- ①遺伝因子(原因遺伝子がPKD1のほうがPKD2より進行が早い)
- ②高血圧
- ③尿異常(血尿、蛋白尿)の早期出現
- ④男性
- ⑤腎臓の大きさおよび腫大進行の速度
- ⑥左心肥大
- ⑦蛋白尿

● 4) 腎機能障害と腎容積の関連

米国での調査(CRISP : the Consortium of Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease)では、年齢にかかわらず、初回観察時の腎容積がその後の容量増加の予測因子であった。両腎合計の容積1,500mL以上の患者(51例)においては、容積は腎機能の低下との相関を示した(4.33 ± 8.07 mL/分/年)。また原因遺伝子変異がPKD1の症例

の腎容積の増大速度は 245 ± 268 mL/年で、PKD2の症例(136 ± 100 mL/年)よりも、速いことが示された¹¹⁾。

日本人のADPKD患者における調査では、腎容積と腎機能低下が相関していたが¹⁶⁾、最近の196例の後ろ向き観察では腎機能の低下速度は年齢により変化せず一定(平均4.2年間の観察で、eGFRの低下速度 -3.4 mL/分/ 1.73m^2)で、また高血圧の有無には影響されないという結果であった¹⁷⁾。腎容積や高血圧の腎機能低下への影響について、今後のさらなる症例の蓄積と長期の観察が必要である。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, renal symptom)で、1992年1月～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Gabow PA. N Engl J Med 1993; 329: 332-42.
2. Bajwa ZH, et al. Kidney Int 2004; 66: 1561-9.
3. Elzinga LW, et al. J Am Soc Nephrol 1992; 2: 1219-26.
4. Elzinga LW, et al. Am J Kidney Dis 1993; 22: 532-7.
5. Contreras G, et al. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1354-9.
6. Seeman T, et al. Physiol Res 2004; 53: 629-34.
7. Torres VE. Kidney Int 2005; 68: 2405-18.
8. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 148-57.
9. Torres VE, et al. Kidney Int 2009; 76: 149-68.
10. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1560-7.
11. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006; 354: 2122-30.
12. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992; 41: 1311-9.
13. Peters DJ, et al. Lancet 2001; 358: 1439-44.
14. Fick-Brosnahan GM, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1127-34.
15. Rossetti S, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1374-80.
16. Tokiwa S, et al. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 539-45.
17. Higashihara E, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 622-8.

III ADPKD：疫学・予後

有病率・罹患率・腎予後・生命予後

● 要 約

1994年のわが国での疫学調査から、病院に受診している非透析 ADPKD 患者総数は 10,000 例と推定される。透析を受けている ADPKD 患者数 4,594 例と併せ、14,594 例の ADPKD 患者が病院を受診していると想定され、人口 10 万人対の有病率は 11.67 であった。これに年齢別頻度を基に将来病院を受診すると想定される患者と、現在の患者数の合計を推計すると 31,000 例になり、4,033 人に 1 例が ADPKD 患者と推定された。

米国ミネソタ州オルムステッド郡の調査結果から、1 年間に新たに診断される患者数(罹患率)は人口 10 万人対 1.38 人であった。

ADPKD では 60 歳代までに約半数が末期腎不全に至るが、血液透析や腎移植が一般化し、尿毒症によって死亡する患者が激減した。感染症による死亡は、難治性の腎や肝の囊胞感染や大腸憩室破裂による感染症が敗血症にまで進展し起るものが多い。心血管系障害としては、心筋梗塞とうつ血性心不全が死因となることが多い。ADPKD では別の透析患者に比べ、脳血管障害で死亡する頻度が高い。脳血管障害では脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血よりも、高血圧に伴う脳内出血の頻度が高い。

なお ADPKD で透析に至った患者の生命予後は、わが国でも米国でもそれ以外の原因で透析に至った患者より良好である。

● 解説

1. 有病率と罹患率

時間的な経過のなかで何人の患者がいたかを見るのが有病率で、患者数を人口で除し、1,000 人ないし 10 万人に対する比率として表す。一方、ある期間に何人発症したかを見るのが罹患率で、期間中の発生患者数を人口で除し、1,000 人ないし 10 万人に対する比率として表す。実際には ADPKD であっても、臨床症状がなく病院に受診していない患者も多くいると考えられ、受診者数から割り出す有病率や罹患率は実際の値より低く算出される。

2. わが国の疫学調査から推定される有病率

1994 年にわが国で行われた疫学調査では、大学病

院と 500 床以上の病院をすべて含む 2,413 医療機関にアンケート調査を送り、1,253 施設よりの回答を基に、現在日本全国で病院に受診している ADPKD 患者の総数を予測した。この時点で透析導入に至っていないで病院を受診している ADPKD 患者総数は 10,000 例と推定された(95%CI, 8,200–11,900)。これに対して血液浄化療法を受けている ADPKD 患者数は日本透析医学会の統計より 4,594 例と確定でき、14,594 例の ADPKD 患者が何らかの形で病院を受診していると想定された。当時の日本の総人口を 125,030,000 人とし、これから人口 10 万人対の有病率を計算すると 11.67 となる。これは日本人 8,567 人に 1 例が ADPKD 患者であるとも言い換えられる。これに年齢別頻度を基に将来病院を受診すると想定

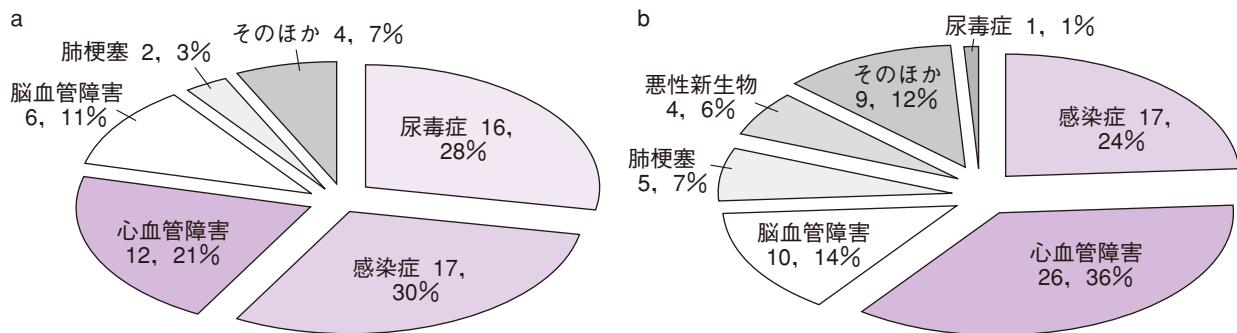


図 1 ADPKD 患者 129 例の死因原因

a : 1975 年以前の死因, b : 1975 年以後の死因

グラフ内はそれぞれ死因原因、死者数、比率。

(文献 2) より作成)

される患者と、現在の患者数の合計を推計すると 31,000 例になり、4,033 人に 1 例が ADPKD 患者と推定された¹⁾。

3. 諸外国の疫学調査から推定される有病率

同様に 1991 年に発表されたイギリスの中・南部ウェールズで病院を受診した患者をベースとした疫学調査では、人口 210 万人中医療を受けている患者数は 303 例で、有病率は人口 10 万人に対して 14.43 で、6,930 人に 1 例が ADPKD 患者と想定された。診断されている患者の家系内で、家族の半数が罹患していると想定した場合、患者数は 854 例となり、2,438 人に 1 例が ADPKD 患者と想定された²⁾。ポルトガルで同様に行われた調査でも人口 543,442 人の地区において、84 例の ADPKD 患者が確認され、有病率は人口 10 万に対して 15.46 で、6,470 人に 1 例が ADPKD 患者と算定された。さらに推定家族内患者も含めると患者数は 180 例になり、人口 3,019 人に 1 例が ADPKD 患者と想定された³⁾。

以上より ADPKD 患者の頻度は 3,000～8,000 人に 1 例程度と推測されるが、病院での病理解剖から推定される頻度は 350～780 人に 1 例と上昇する⁴⁾。

4. ADPKD の罹患率(発生率)

一方患者罹患率であるが、1935～1980 年までの米国ミネソタ州オルムステッド郡の調査結果からは、1 年間に新たに診断される患者数(罹患率)は人口 10 万人対 1.38 例であった⁵⁾。

5. ADPKD の腎機能に対する予後

ADPKD では 60 歳代までに約半数が末期腎不全に至る¹⁾。腎機能の予後を悪化させ得るリスクファ

クターとして、①男性、②PKD1 遺伝子変異、③高血圧の既往、④肉眼的血尿の既往、⑤3 回以上の妊娠回数、⑥蛋白尿の既往などがあげられている。

6. ADPKD の生命予後

血液透析や腎移植ができなかった時代には、ADPKD 患者の最大の死因は腎不全そのものであった。しかし 1956～1993 年にかけての ADPKD 患者 129 例(うち 99 例は末期腎不全に至っている)の死因を調査した研究では、透析療法や腎移植が一般化してきた 1975 年を境にして、尿毒症によって死亡する患者が激減したことが示されている(図 1)⁶⁾。

一方この調査研究では感染症による死亡の頻度は 1975 年前後であまり変わらず、難治性の腎や肝の囊胞内感染や大腸憩室破裂による感染症が敗血症にまで進展し、死亡の原因になっているものが感染症死の 44% を占めていたと報告している。

そもそも透析療法を受けている患者では心血管系疾患での死亡率が上がるが、ADPKD でも 1975 年以後では心血管系疾患で死亡する頻度が増えている(図 1)。その内訳としては心筋梗塞とうつ血性心不全がそれぞれ 37% であった。心血管障害が直接死因になっていない患者でも、病理解剖では 70% の患者に心肥大が、62% に冠動脈疾患がみられたという⁶⁾。

わが国の透析患者の死因調査では、ADPKD では別の透析患者に比べ、脳血管障害で死亡する頻度が高い(図 2)⁴⁾。脳血管障害では脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血よりも、高血圧に伴う脳内出血の頻度が高い。ただし脳動脈瘤の発生と破裂は高血圧や腎不全と関係なく起こるため、若年期に ADPKD の診

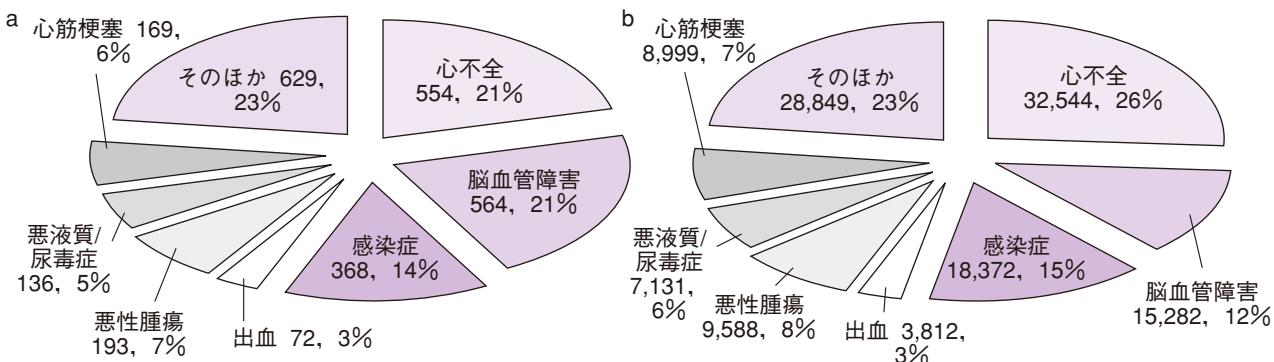


図 2 わが国の 1984～2001 年における透析患者の死因
a : ADPKD 2,685 例 b : ADPKD 以外の透析患者 124,577 例
(文献 1)および日本透析医学会資料より作成)

断がついた時点でスクリーニング検査を行い、定期的な経過観察が必要となる。なお ADPKD で透析に至った患者の生命予後は、わが国でも米国でもそれ以外の原因で透析に至った患者より良好である^{7,8)}。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード : ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease)で、1992 年 1 月～2012 年 7 月の期間で検索した。比較的精度の高い疫学調査は少なく、上記期間外であるが、有病率に関しては文献 2 を、罹患率に関してはほとんど唯一といえる文献 5 を加えた。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

- Higashihara E, et al. Nephron 1998 ; 80 : 421-7.
- Davies F, et al. Q J Med 1991 ; 79 : 477-85.
- de Almeida E, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 2374.
- 東原英二. 多発性囊胞腎の疫学. 東原英二監修. 多発性囊胞腎の全て. インターメディカ. 2006 ; 16-21.
- Iglesias CG, et al. Am J Kidney Dis 1983 ; 2 : 630-9.
- Flick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1995 ; 5 : 2048-56.
- 荒井純子. 透析療法. 東原英二監修. 多発性囊胞腎の全て. インターメディカ. 2006 ; 16-21.225-232.
- Perrone RD, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 777-84.

IV ADPKD：治療

1

進行を抑制する治療

1) 降圧療法

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手段として推奨されるか？

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り推奨する。

● 要 約

ADPKDでは高血圧の発症頻度が高い。本態性高血圧に比べて若年発症が多く、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る。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可能性があると考えられる。ただし降圧薬の種類ならびに降圧目標については、証拠不十分で結論づけることができないため、CKDにおける降圧療法に準じて治療を行う。

● 背景・目的

ADPKD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、一般的には降圧療法が行われている。

● 解説

1. 結論

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は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CQ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(尿中微量アルブミン)減少については考慮していない。

2. 降圧薬の種類

ACE阻害薬による降圧療法では、1件のランダム化比較試験¹⁾ならびに1件のコホート研究²⁾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³⁾、2件のランダム化比較試験^{4,5)}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件のランダム化比較試験^{6,7)}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⁸⁾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件のランダム化比較試験⁹⁾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¹⁰⁾では、腎機能障害進行に寄与する因子として唯一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件のランダム化比較試験^{5,11)}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件の非ランダム化比較試験¹²⁾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。

3. 降圧目標

1件のランダム化比較試験¹³⁾では、強化降圧療法群〔MAP 93.3(126/77)mmHg〕は標準降圧群〔MAP 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件のランダム化比較試験^{5,8)}では、強化降圧療法群(MAP<97あるいは<120/80 mmHg)と標準降圧群(MAP>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

文献はPubMed(キーワード: autosomal dominant

polycystic kidney disease, antihypertensive agents)で、2008年9月~2012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ガイドライン2009から引用した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

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

2) 飲水の励行

CQ 2 飲水はADPKDの腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？

推奨グレードC1 積極的な飲水による腎機能障害進行抑制効果は明らかではないが、飲水によりバソプレシン分泌を抑え、結果として囊胞形成・進展を抑制することが期待されるため、2.5～4 Lの飲水を推奨する。

● 要 約

ADPKDの尿細管細胞では、バソプレシン受容体を介したcAMPのシグナル、作用に異常があり、囊胞液の過剰分泌と尿細管細胞の増殖をきたすと推測されている。このためバソプレシンの受容体拮抗薬が治療薬剤として推奨(CQ4)されているが、通常の生活面では、飲水を多くすることによりバソプレシン分泌を抑制することの有用性が検討されている。現在までに、積極的な飲水が腎機能障害進行や囊胞の進展を抑制するという報告はないが、ADPKDの尿細管細胞の細胞生物学的特性を考慮すると、飲水によるバソプレシンを抑制する試みは支持・推奨され、少なくとも水分欠乏の状況が続くのは避けるべきである。

● 背景・目的

ADPKDの尿細管細胞では、バソプレシンが細胞生物学的に増悪因子と考えられており、バソプレシンの欠損状態では囊胞形成が抑制されている¹⁾。このためバソプレシンの受容体拮抗薬が治療薬剤として推奨(CQ4)されている。一方、通常の生活面では、バソプレシン分泌を抑制する状態やcAMPが過剰となるような食品を控えることなどのメリットが指摘されているが、特に日常面では、飲水を多くすることの有用性が検討されている。

● 解説

1. 結論

積極的な飲水が腎機能障害進行を抑制する客観的な報告はない。しかしながらADPKDの尿細管細胞の細胞生物学的特性を考慮すると、飲水によるバソプレシンを抑制する状況は支持され推奨される。少なくとも水分欠乏の状況が続くのは避けるべきであ

る。

2. ADPKDの尿濃縮/希釈力

バソプレシンの受容体拮抗薬であるトルバプタンが治療薬として検討されているが、この受容体からの抑制ではなく、飲水を多くすることでバソプレシン自体の分泌を抑制し、バソプレシンを介したcAMPの囊胞液への過剰分泌や細胞の増殖を制御することの意義が検討されている。実際にADPKDモデルラットに飲水での水を負荷すると囊胞の発達が抑制されたとする報告がある²⁾。

基本的に、ADPKDでは腎機能が正常域にある時期から濃縮障害が出てくることが指摘されている³⁾。小囊胞形成による尿細管のバソプレシンに対する反応性の変化に起因するとされ、尿の最大濃縮能が低下している^{4,5)}。一方、Torresらは、尿の希釈力は少なくとも腎機能が正常域にある場合は保たれていると報告しており、心機能に問題がなく、また進行した腎障害がなければ水負荷を行い、バソプレシンを抑制することは可能と考えられている。実際に、尿の浸透圧を250 mOsm/kg H₂O程度を目安に

飲水を推奨し、適応除外としては、厳しい蛋白・塩分制限時、利尿薬、バソプレシン分泌に影響を与える薬剤使用時、また排尿障害のある場合をあげている⁶⁾。

さらに、実際にADPKDで飲水による尿浸透圧、cAMP分泌の変化を測定した報告がある。Barashらは、健常人およびADPKD(10例 vs 13例)で急性および慢性の水負荷を行った結果を報告している。急性負荷では2時間で2Lの飲水を行い、尿浸透圧、cAMP排泄の低下が観察され、また浸透圧とcAMPに有意な相関をみているが、健常人とADPKDで差はなかった。連日3Lの飲水7日間の慢性の水負荷では、尿浸透圧の低下はみられたが、尿cAMP排泄は、もともとのその排泄が高値のADPKDで低下する傾向がみられたが、全体では有意な低下は観察されなかったとしており、慢性的な水負荷によるcAMPの抑制効果については今後の検討が必要としている⁷⁾。Wangらは8例のADPKDで24時間蓄尿の尿量、浸透圧から目標とする285mOsm/kg尿浸透圧を達成するために必要な飲水量を算出して5日間負荷し、5例で目標浸透圧を得ることができ、必要な飲水量を決定することができるとしている。こうしたパイロットスタディは行われているが、長期的に飲水のみで持続的に尿浸透圧を低下させ、ひいてはcAMPを抑制すること、さらには結果として腎サイズの増大抑制や腎機能保持にかかわるか否かについては不明である⁸⁾。

ただし、先述したように潜在的にADPKDでは尿

濃縮力の低下があることなどから、実際にあまり水を飲まない状況にしていると、脱水傾向になる場合もあり得る。日頃あまり飲水をしない患者では、少なくとも脱水状況が続くようなことは控えるように飲水を促し、また、短時間に多量に飲水しても、バソプレシンの分泌抑制が一過性であるため、長時間での飲水を勧めているのが現時点の状況である。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, water intake or water or water loading)で、2008年9月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Wang X, et al. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 102-8.(レベル4)
2. Nagao S, et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2220-7.(レベル4)
3. Gabow PA, et al. Kidney Int 1989; 35: 675-80.(レベル3)
4. Zittema D, et al. Clin J Am Soc Neprhol 2012; 7: 906-13.(レベル3)
5. Ho TA, et al. Kidney Int 2012; 82: 1121-9.(レベル3)
6. Torres VE, et al. Clin J Am Soc Neprhol 2009; 4: 1140-50.(レベル6)
7. Barash I, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 693-7.(レベル4)
8. Wang CJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 192-7.(レベル4)

3) たんぱく質制限食

CQ 3

たんぱく質制限食はADPKDの腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ADPKDに対するたんぱく質制限食の腎機能障害進行抑制効果についてはエビデンスが不十分で明らかではないが、考慮してもよい。

● 要 約

ADPKDに対するたんぱく質制限食の有効性については、少数例の後ろ向き研究や無作為化比較対照試験で検討されているが、有意な腎機能障害進行抑制効果は認められていない。ADPKD患者を含む慢性腎臓病患者に対するたんぱく質制限食の効果を検討したメタ解析では、たんぱく質制限食により腎死が減少したことは報告されているが、ADPKDのみの解析は行われていない。以上より、ADPKD患者に対するたんぱく質制限食は、腎機能障害の進行を抑制する明らかなエビデンスはなく積極的には推奨しない。

● 背景・目的

慢性腎臓病に対してたんぱく質制限食は腎機能障害の進行を抑制する。しかし、ADPKDにおいて同様の効果があるかどうかは明らかではない。ADPKDにおけるたんぱく質制限食の腎機能障害抑制効果について検討する。

● 解説

1. 結論

ADPKD患者においてたんぱく質制限食が腎機能障害の進行を抑制した明らかなエビデンスはない。

2. ADPKDにおけるたんぱく質制限食の効果

Locatelli ら¹⁾は、PKD 74例を含む慢性腎臓病腎不全患者 456例を対象に無作為化比較対照試験を行い、対照群(1.0 g/kg/日)に対するたんぱく質制限食(0.6 g/kg/日)の腎機能障害進行抑制効果について2年間の観察期間で検討した。その結果、全患者、PKD患者ともに、両群間に差は認められなかったが、たんぱく質制限群で予定した制限を守れていなかったため、十分な評価ができていない可能性があ

る。そのほか、少数例での検討ではあるが後ろ向き試験²⁾やRCT³⁾が行われ、いずれもたんぱく質制限食は腎機能障害の進行を抑制し得ていない。また、Levey ら⁴⁾は、ADPKD 141例を含む585例をたんぱく質制限群(0.58 g/kg/日、291例)と非制限群(1.3 g/kg/日、294例)に無作為に割り付けて長期予後(エンドポイント：末期腎不全あるいは末期腎不全+総死亡)を観察し、患者全体ではたんぱく質制限食の有効性が一部認められたものの、ADPKD症例のみの解析では有効性が認められなかつたことを報告している。

一方 Oldrizzi らの報告⁵⁾では、0.6 g/kg/日未満のたんぱく質制限食が腎機能低下の進行を抑制したことを報告しているが、少数例(全100例中 ADPKDは22例のみ)の後ろ向き研究でありエビデンスレベルが高くなない。また、ADPKD患者を含む慢性腎臓病患者におけるたんぱく質制限食の効果を検討したメタ解析⁶⁾では、たんぱく質制限食により腎死が32%減少したことが報告されているが、ADPKDのみの解析は行われていない。

以上の研究は、プロトコールの遵守が不良であることや、観察期間が短いためにアウトカムである腎

機能低下に至る症例がわずかであること、サンプル数が不十分であることなど多くの limitation があり、ADPKD に対するたんぱく質制限食の有効性について現時点では明確な結論を出すのは困難である。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, “protein restricted” OR “chronic kidney disease” OR “chronic renal insufficiency”)で、2008年9月～2012年7月の期間で検索した。

ン 2009 「13 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)」。東京医学社, pp141-147, 2009

●引用文献

- Locatelli F, et al. Lancet 1991; 337: 1299-304.(レベル 2)
- Choukroun G, et al. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1634-42.(レベル 4)
- Klahr S, et al. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 2037-47.(レベル 2)
- Levey AS, et al. Am J Kidney Dis 2006; 48: 879-88.(レベル 2)
- Oldrizzi L, et al. Kidney Int 1985; 27: 553-7.(レベル 3)
- Fouque D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD001892.(レベル 1)

●参考にした二次資料

- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライ

4) トルバプタン

CQ 4 ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか?

推薦グレード B トルバプタンは、Cock-Croft 換算式によるクレアチニクリアランス 60 mL/分以上かつ両腎容積 750 mL 以上の ADPKD において、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示されており、その使用を推奨する。しかし、クレアチニクリアランス 60 mL/分未満あるいは両腎容積 750 mL 未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

●要約

バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、バソプレシン V2 受容体を選択的に阻害し、cAMP の産生を抑制することから、腎嚢胞の増大を抑制する効果が期待され^{a)}、ADPKD に対して、第Ⅲ相国際共同治験(TEMPO3/4 試験)が行われた¹⁾。その結果、トルバプタンは、腎機能が良好で両腎容積が 750 mL 以上の ADPKD において、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示された。現時点ではほかに有効な治療法がないことから、肝障害などの重篤な有害事象を厳重に監視したうえで、トルバプタンは、腎機能が良好で両腎容積が 750 mL 以上の ADPKD において、その使用を推奨する。しかし、クレアチニクリアランス 60 mL/分未満あるいは両腎容積 750 mL 未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

● 背景・目的

ADPKDではcAMPにより囊胞上皮細胞の増殖が刺激される。腎集合管に存在するバソプレシンV2受容体がバソプレシンで刺激されるとcAMPが産生され、囊胞形成を促進する。バソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンは、バソプレシンV2受容体を選択的に阻害し、cAMPの産生を抑制することから、腎囊胞の増大を抑制する効果が期待される^{a)}。

● 解説

1. 結論

トルバプタンは、腎機能が保たれていて、かつ両腎容積が750 mL以上のADPKDにおいて、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示された。現時点ではほかに有効な治療法がないことから、肝障害などの重篤な有害事象を厳重に監視したうえで、トルバプタンは、腎機能が良好で腎容積が750 mL以上のADPKDにおいて、その使用を推奨する。なお、クレアチニクリアランス60 mL/分未満の成人および小児についての有効性と安全性は確立されていないことに注意すべきである。また脱水は腎機能を悪化させる可能性があるため、トルバプタン服用時には十分な飲水を促し、喉の渴きなど脱水症状の有無に注意を払う必要がある。

2. ADPKDに対するトルバプタンの臨床研究

ADPKDに対するトルバプタンの臨床研究は、1件のランダム化比較試験¹⁾、1件の症例対照研究²⁾、1件の対照がない単群の介入試験³⁾が報告されている。

2011年に症例対照研究であるTEMPO 2/4試験の結果が報告された。TEMPO 3/4試験より低用量で、オープンラベルで行われた臨床試験(TEMPO 2/4)においても、トルバプタンの服用は腎容積の増加と腎機能の低下を抑制する可能性が示唆された²⁾。さらに同年に報告された少数例の対照がない単群の介入試験においては、トルバプタン服用1週間後に血清クレアチニンが8.9%上昇したものの、両腎容積は3.1%の減少を認めた³⁾。

2012年に二重盲検プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験として行われた第Ⅲ相国際共同治験(TEMPO 3/4試験)の結果が報告された¹⁾。この臨床試験では、主要なアウトカムを腎容積の増加の抑制、腎機能低下の抑制、副次的なアウトカムを疼痛、高血圧などの臨床イベントとして、日本国内の30施設を含む世界129の医療機関より、両腎容積が750 mL以上(平均1,705 mL)、かつクレアチニクリアランス(Cock-Croft換算式による)が60 mL/分以上(平均104.08 mL/分)のADPKD患者、計1,445人を対象にして、3年間のトルバプタンの服薬効果を検証した。腎容積増加率は実薬群で2.8%/年、プラセボ群は5.5%/年であり、トルバプタンがADPKDの腎容積の増加を有意に抑制することが示された。また、eGFRの変化率が実薬群で-2.72 mL/分/1.73 m²/年、プラセボ群で-3.70 mL/分/1.73 m²/年であり、腎機能低下の抑制についても有効性が示された。層別解析においては、35歳以上もしくは高血圧を合併する群、両腎容積が1,500 mLを超える群において、より腎機能低下の抑制効果が顕著であった。有害事象はコントロールと比べて喉の渴きが2.7倍、多尿が2.2倍、頻尿が4.3倍など、水利尿作用によるものの頻度が高かった。また、4.9%に肝逸脱酵素の上昇がみられた。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, tolvaptan)で、2000年1月～2012年7月の期間で検索した。なお文献1は特に重要な知見であるため引用文献に加えた。

● 参考にした二次資料

- a. Gattone VH II, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. Nat Med 2003;9:1323-6.

● 引用文献

1. Torres VE, et al. N Engl J Med 2012;367:2407-18.(レベル2)
2. Higashihara E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011;2499-507.(レベル3)
3. Irazabal MV, et al. Kidney Int 2011;80:295-301.(レベル4)

5) 腎囊胞穿刺吸引療法

CQ 5 腎囊胞穿刺吸引療法はADPKDに推奨されるか?

推奨グレードC1 ADPKDの進行を抑制する治療法にはならないが、疼痛、腹部圧迫など症候の原因となっている場合の治療法の1つとして、腎囊胞穿刺吸引療法が考慮される。また、囊胞感染における診断やドレナージ、悪性腫瘍の合併が疑われる場合の診断には、腎囊胞穿刺吸引療法を考慮してもよい。

●要約

ADPKDにおいては、手術もしくは経皮的穿刺による囊胞の縮小減圧は腎機能保全、高血圧の改善、慢性疼痛の寛解につながることが期待されてきたが、慢性疼痛の寛解以外の効果は明らかではない。そのため、ADPKDにおける腎囊胞穿刺吸引療法は、鎮痛薬の効果が期待できない慢性疼痛への適応以外はグレードC2で推奨されない。また、その疼痛改善効果は囊胞縮小減圧手術に比べて少なく短期である。

手技は、症候性単純性腎囊胞への穿刺吸引療法が応用される。単純性腎囊胞の穿刺療法では、縮小効果を維持するために硬化剤としてエタノールが細径のカテーテルを通して使用される機会が多い。ADPKDの腎囊胞穿刺吸引療法は、1つないし少数の大きな囊胞が疼痛などの症候をきたしている可能性が高い場合に限って、単純性腎囊胞と同様な手技で1つないし少数の囊胞を治療することをグレードC1で推奨する。多数の囊胞への硬化剤の使用については、今後の研究が考慮されるが、一般医療としてはグレードC2で推奨しない。

また、囊胞感染における診断やドレナージ、悪性腫瘍の合併が疑われる場合の診断には、腎囊胞穿刺吸引療法をグレードC1で考慮してもよい。

●背景・目的

適応については、基本的に単純性腎囊胞などへの穿刺療法と同様に考えられる¹⁾。歴史的に、ADPKDでは穿刺吸引や開腹ないし腹腔鏡手術による囊胞縮小減圧が、腎機能保全、降圧療法、慢性疼痛の改善、腹部圧迫症状の改善につながることが期待されてきたが、腎機能保全、降圧効果については明らかではない²⁾。ADPKDへの腎囊胞穿刺吸引療法をどのような場合に推奨するか解説する。

●解説

1. 結論

腎囊胞穿刺吸引療法はADPKDの腎機能保全目的や降圧療法としてグレードC2で推奨しないが、囊胞に起因する慢性疼痛、腹部圧迫症状の改善の一手段としてグレードC1で考慮される^{2~7)}。また、囊胞感染における診断やドレナージ、悪性腫瘍の合併が疑われる場合の診断法としてグレードC1で考慮してもよい^{8,9)}。

2. 腎囊胞穿刺吸引療法の有用性

経皮的穿刺もしくは外科的手術による囊胞の縮小減圧はADPKDの残存ネフロンの機能保全につながることが期待されたが、手術によってかえって腎機

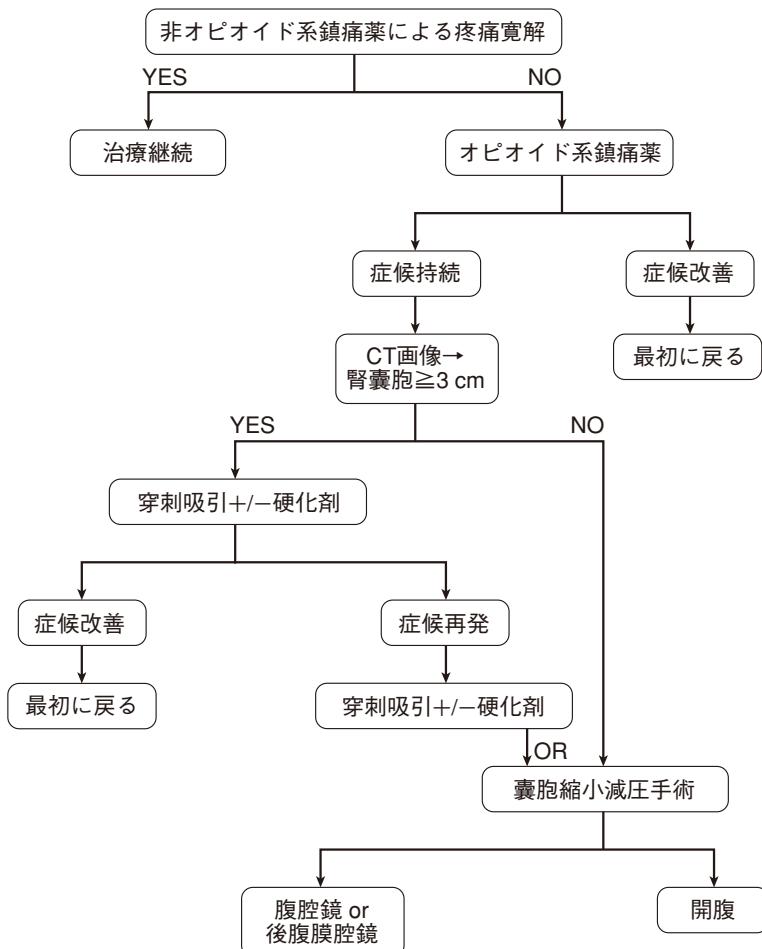


図 症候性 ADPKD の治療アルゴリズム(文献 10)より引用)

能が悪化する場合があり、意見が分かれていた²⁾。ADPKD における手術による囊胞縮小減圧について、最近のシステムティックレビューでは、腎機能を悪化させないが改善する効果はなく、一部の患者で術前の低腎機能が術後の腎機能悪化を促進しているようにみえるが、今後の研究が必要としている²⁾。また、降圧療法としての可能性を秘めているが、今までの臨床研究からは明らかとはいえない²⁾。しかし、疼痛緩和には非常に有効であり、ADPKD が原因の鎮痛薬の効果が期待できない慢性疼痛への適応は推奨している²⁾。

腎囊胞穿刺吸引療法は囊胞縮小減圧手術と同様に考えられ ADPKD の腎機能保全を目的としてはグレード C2 で推奨しない³⁾。また、囊胞穿刺によっての疼痛改善効果は一部の報告を除いて手術に比べて少なく短期である^{4~6)}。ADPKD の慢性疼痛に対する

囊胞穿刺吸引療法は、1つないし数個の大きな囊胞が症候の主な原因となっている場合に半年ないし数年の短期の効果を目的としてグレード C1 で考慮される⁷⁾。

参考に Fleming らの症候性 ADPKD の治療アルゴリズムを図に示す¹⁰⁾。ただし、オピオイド系鎮痛薬の使用はわが国では一般的ではない。囊胞縮小減圧手術も行われることはまれである。非オピオイド系鎮痛薬の効果がない場合、囊胞穿刺吸引療法が考慮される。

また、抗生物質に抵抗性の ADPKD の腎囊胞感染に穿刺吸引による診断やドレナージが有効であったという症例報告は多く、グレード C1 で考慮してもよい⁸⁾。治療ではないが、癌が疑われる囊胞があった場合には、診断としての腎囊胞穿刺吸引療法がグレード C1 で考慮される⁹⁾。

3. 腎囊胞穿刺の手技と合併症

手技は症候性単純性腎囊胞のエコーや経皮的腎囊胞穿刺吸引療法が応用されている。症候性単純腎囊胞の場合には、吸引だけではすぐ囊胞は元の大きさに戻ってしまうので、縮小効果を維持するために硬化剤を使用するのが通例である。硬化剤の使用時にはX線透視は必須である。どのような硬化剤を使用してどのような手技で行えば安全で最も効果的かということは定まっていないが、エタノールが使用される機会が最も多い¹⁾。わが国では、塩酸ミノサイクリンもよく使用されている。しかし、穿刺針で直接エタノールを注入して尿路や腎外への漏出などの重大な合併症をきたしたとの報告があり、針ではなく細径の5Fくらいの先端がJ型もしくはピッグテール型になるカテーテルを通して硬化剤を使うことが一般的である。

ADPKDでは、大きな囊胞を1つないし数個エタノールで治療する場合にカテーテルが使用されている。穿刺数を多くする場合、手技を簡便化するために針で吸引のみか、エタノールより安全と思われる塩酸ミノサイクリン、n-butyl cyanoacrylate(NBCA)を硬化剤として使用している^{5~7)}。穿刺囊胞数が多いほど治療効果は高いと考えられるが、安全性を考慮して、1つないし少数の大きな囊胞が疼痛などの症候をきたしている可能性が高いと考えられる場合に限ってカテーテルで硬化剤を使用する穿刺療法を行うことをグレードC1で推奨する。多数の囊胞への硬化剤の使用については今後の研究が考慮されるが、一般医療としてはグレードC2で推奨しない。穿刺に伴う合併症として、気胸、囊胞出血、血尿、囊胞感染などが報告されている。

4. 保険適用

保険適用については、囊胞への穿刺吸引だけの場

合、「J012 腎囊胞又は水腎症穿刺」で、また、囊胞に対する長期縮小消失を目的としてアルコール等を注入する場合、「K771 経皮的腎囊胞穿刺術」で請求できる。ただし、薬剤としては無水エタノール、塩酸ミノサイクリンは保険適用外使用となる。

●文献検索

1957~2012年7月までの間でPubMedを以下のキーワード(ADPKD, polycystic kidney, cyst puncture, Renal cyst puncture, surgery, fenestration, decortication, marsupialization, decompression, ablation, aspiration)でADPKDの囊胞穿刺と囊胞縮小減圧手術、単純性腎囊胞の穿刺吸引硬化治療に関する研究論文を検索した。また、その後に発表された重要と考えるシステムティックレビュー2件を追加し選択した。

●参考にした二次資料

- Segura JW, et al. Chronic pain and its medical and surgical management in renal cystic diseases. In : Watson ML, Torres VE(eds). Polycystic Kidney Disease. Oxford Medical Publications, pp462-80, 1996

●引用文献

- Skolarikos A, et al. BJU Int 2012 ; 110 : 170-8.(レベル4)
- Millar MB, et al. J Endourol 2013 ; 27 : 528-34.(レベル4)
- Higashihara E, et al. J Urol 1992 ; 147 : 1482-4.(レベル4)
- Bennett WM, et al. J Urol 1987 ; 137 : 620-2.(レベル4)
- Uemasu J, et al. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 : 843-6.(レベル4)
- Kim SH, et al. Korean J Radiol 2009 ; 10 : 377-83.(レベル4)
- Lee YR, et al. Korean J Radiol 2003 ; 4 : 239-42.(レベル4)
- Chapman AB, et al. Am J Kidney Dis 1990 ; 16 : 252-5.(レベル5)
- Gupta S, et al. Acta Radiol 2000 ; 41 : 280-4.(レベル4)
- Fleming TW, et al. J Urol 1998 ; 159 : 44-7.(レベル4)

IV ADPKD：治療

2

合併症とその対策

1) 脳動脈瘤

CQ 6 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、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。

● 要 約

脳動脈瘤は ADPKD の腎外病変として広く知られている。ADPKDにおいて、脳動脈瘤による死亡率は 4~7% であり、生命予後に大きく影響する。ADPKDにおいて未破裂脳動脈瘤の罹病率は、ADPKD 以外と比較し有意に高い。さらに 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。また、ADPKD では若年から脳動脈瘤発生の危険があり、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、性別、透析の有無・肝囊胞の存在などは有意な相関は示さない。したがって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。以上より、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といえる。

● 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 の脳動脈瘤スクリーニングが生命予後を改善するのかを解説する。

● 解説

1. 結論

ADPKD において脳動脈瘤の罹病率は高く、破裂した場合の死亡率が高いことから、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は意義深い。頭部 MRA 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。

2. ADPKD における脳動脈瘤破裂の予後

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、脳動脈瘤の破裂は生命予後に大きく影響する^{1,2)}。そこで、ADPKD の脳動脈瘤のスクリーニングは生命予後を改善するかについて検討を行った。

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、全体の未破裂脳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%の症例に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。

3. 未破裂動脈瘤の疫学と予後

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の破裂の危険がある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・肝囊胞の存在などは有意な相関は示さない⁶⁾。以上より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でみつかる未破裂動脈瘤の大きさは90%以上が10mm以下である^{4,5)}。ADPKD患者において未破裂動脈瘤の破裂率がそれ以外と比較して高いというエビデンスはない。一般的に日本人においての報告では未破裂脳動脈瘤の破裂は5mm未満で0.36%, 5～6mmで0.50%, 7～9mmで1.69%, 10～24mmで4.37%, 25mm以上で33.40%みられ、サ

イズの小さな動脈瘤でも破裂の危険はある⁷⁾。

AHAのガイドラインではADPKDがあり、ADPKDおよびくも膜下出血あるいは頭蓋内動脈瘤がある近親者が1名以上いる患者では、未破裂頭蓋内動脈瘤の非侵襲スクリーニングは検討してもよいと記載されている(クラスIIb, エビデンスレベルC)⁸⁾。

以上より、ADPKDにおいて脳動脈瘤の罹病率は高く、破裂した場合の死亡率も高いことから、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といえる。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード: polycystic kidney, aneurysms, berry, intracranial, subarachnoid hemorrhage or, saccular, brain)で1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

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. Morita A, et al. N Eng J Med 2012; 366: 2474–82.(レベル4)

CQ 7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して治療は推奨されるか？

推奨グレード C1 脳動脈瘤の治療法は、脳動脈瘤の部位、形態、大きさ、全身状態、年齢、既往歴等を総合的に検討し決定される。治療を行うか行わないか、治療法の選択については脳神経外科専門医との相談を推奨する。

● 要 約

脳動脈瘤破裂は致死的合併症であり、スクリーニングでみつかった未破裂脳動脈瘤への対応は重要である。しかし、ADPKD の未破裂脳動脈瘤に対しては一般の未破裂脳動脈瘤と比べて特別な治療があるわけではない。スクリーニングで脳動脈瘤を指摘された場合、喫煙、飲酒、血圧は厳密に管理する必要がある。脳動脈瘤の治療は開頭手術や血管内治療などの外科的治療であり、脳動脈瘤の部位、形態、大きさ、全身状態、年齢、既往歴等を総合的に検討し決定される。それぞれの治療法に長所短所があるため、治療法の選択には、脳神経外科専門医との相談が必要である。保存的経過観察の方針とした場合は最低年に 1 度、または 6 ヶ月に 1 度は瘤のサイズを確認することを推奨する。

● 背景・目的

脳動脈瘤破裂は致死的合併症であることから、スクリーニングでみつかった、すなわち未破裂脳動脈瘤への対応は ADPKD にとって重要である。しかし、ADPKD の未破裂脳動脈瘤に対しては一般の未破裂脳動脈瘤と比べて特別な治療があるわけではなく、一般的な治療に準じる。スクリーニングでみつかった無症候性脳動脈瘤に対して治療を推奨するかを論ずる。

● 解説

1. 結論

ADPKD に対するスクリーニングで脳動脈瘤を指摘された場合、喫煙、飲酒、血圧は厳密に管理する必要がある。脳動脈瘤の治療法の選択には、保存的経過観察を含めて脳神経外科専門医との相談が必要である。

2. 脳動脈瘤の危険因子

一般的に脳動脈瘤保有(ないし保持、発生)の危険因子は女性、加齢、喫煙、高血圧、飲酒、くも膜下

出血の既往、くも膜下出血の家族歴、そして ADPKD といわれている¹⁾。また、大きさが 10 mm 以上のもの、不整形なもの(プレブもしくは daughter sac、多房性)、部位(内頸動脈、後交通動脈分岐部など)、症状のあるもの、破裂脳動脈瘤の既往があるものの、喫煙、高血圧、多量飲酒、経過観察中に増大するものは破裂しやすいと考えられている。したがって、スクリーニングで脳動脈瘤を指摘された場合、喫煙、飲酒、血圧は厳密に管理する必要がある。

3. 脳動脈瘤の治療方針

ADPKD 患者において未破裂脳動脈瘤の破裂率が、一般の未破裂脳動脈瘤と比較して高いというエビデンスはない²⁾。脳動脈瘤の治療適応は、脳動脈瘤の部位、形態、大きさ、全身状態、年齢、既往歴等を総合的に検討し決定される。未破裂脳動脈瘤に対する開頭手術や血管内治療などの外科的治療は、それぞれの治療法に長所短所があるため、治療法の選択には、脳神経外科専門医との相談が必要である。またいずれの外科的治療でも新規病変の出現は予防できないことから、前述したように喫煙、飲酒、血圧は厳密に管理する必要がある。

経過を追う場合、瘤が拡大し破裂したり、また

表1^{a)} 無症候性未破裂脳動脈瘤

(推奨)

- (1) 未破裂脳動脈瘤が発見された場合、年齢・健康状態などの患者の背景因子、個々の動脈瘤のサイズや部位・形状など病変の特徴から推測される自然歴、および施設や術者の治療成績を勘案して、治療の適応を検討することが推奨される。なお、治療の適否や方針は十分なインフォームド・コンセントを経て決定されることを推奨する。
- (2) 未破裂脳動脈瘤診断により患者がうつ症状・不安をきたすことがあるため、インフォームド・コンセントに際してはこの点への配慮が重要である。うつ症状や不安が強度の場合はカウンセリングを推奨する。
- (3) 患者および医師のリスクコミュニケーションがうまく構築できない場合、他医師または他施設によるセカンドオピニオンが推奨される。
- (4) 破裂率や合併症のリスクに基づいた治療の有用性の分析ないし費用効果分析は総合的評価であり、個々の動脈瘤に関する評価ができない。単純化された費用効果分析に基づいて治療方針を決定すべきではない。
- (5) 未破裂脳動脈瘤の自然歴(破裂リスク)から考察すれば、原則として患者の余命が10~15年以上ある場合に、下記の病変について治療を検討することが推奨される。
 - ①大きさ5~7mm以上の未破裂脳動脈瘤
 - ②上記未満であっても、
 - a. 症候性の脳動脈瘤
 - b. 後方循環、前交通動脈、および内頸動脈-後交通動脈部などの部位に存在する脳動脈瘤
 - c. Dome/neck aspect比が大きい・不整形・ブレブを有するなどの形態的特徴をもつ脳動脈瘤
- (6) 治療成績の評価にあたっては、単純なアウトカムスケールのみではなく、脳高次機能や生活の質評価などを併用して術前・術後の評価を行うことが推奨される。
- (7) 治療にあたっては、治療施設の成績を提示しインフォームド・コンセントを得ることが推奨される。
- (8) 開頭手術や血管内治療などの外科的治療を行わず経過観察する場合は、喫煙・大量の飲酒を避け、高血圧を治療する。経過観察する場合は半年から1年ごとの画像による経過観察を行うことが推奨される。
- (9) 経過観察にて瘤の拡大や変形、症状の変化が明らかとなった場合、治療に関して再度評価を行うことが推奨される。
- (10) 血管内治療においては、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが推奨される。
- (11) 開頭クリッピングの術後においても、長期間経過を追跡することが推奨される。

脳・神経の圧迫をきたして障害をきたす場合もあるので、厳重な経過観察が必要である。瘤の大きくなる率や頻度は明らかとなっていないが、日本脳ドック学会より出されている「脳ドックのガイドライン2008」^{a)}(表1)では、最低年に1度、または6カ月に1度は瘤のサイズの経過を追うことを推奨している。またこのガイドラインでは患者余命が10~15年以上ある場合には、大きさ5~7mm以上の未破裂脳動脈瘤に対しては治療を検討すべきと記されている。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード: polycystic kidney, aneurysms, intracranial, subarachnoid hemorrhage or, saccular, brain, treatment)で1987年1月~2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

- a. 日本脳ドック学会. 脳ドックのガイドライン2008[改訂第3版]

●引用文献

1. Rinkel GJ. J Neuroradiol 2008; 35: 99-103.(レベル6)
2. Hughes PD, et al. Nephrology (Carlton) 2003; 8: 163-70.(レベル6)

2) 囊胞感染

CQ 8 ニューキノロン系抗菌薬はADPKDの囊胞感染治療に推奨されるか？

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

● 要 約

ADPKDにおいて、囊胞感染症はしばしば発生する重篤な合併症で、難治化し再発を繰り返すことがある。囊胞感染の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。グラム陰性桿菌を広くカバーし、脂溶性で囊胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は、囊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、囊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試験は限られている。また、大腸菌などでキノロン耐性菌が増加していることに留意すべきである。

● 背景・目的

ADPKDにおいて、囊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が囊胞感染症を経験し¹⁾、ADPKD全体の入院のうち11%を占めるとの報告がある²⁾。閉鎖腔である囊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、抗菌薬治療は非常に重要である。

● 解説

1. 結論

囊胞感染は、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、脂溶性で囊胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は、囊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、囊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

討したランダム化比較試験は報告がない。

2. 水溶性抗菌薬と脂溶性抗菌薬の治療成績

腎囊胞感染症を有する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、水溶性抗菌薬で囊胞内への透過性が悪く、囊胞内薬物濃度が十分に高くならないため囊胞感染症治療で効果が得られないと考えられた⁵⁾。

3. 水溶性抗菌薬と脂溶性抗菌薬の囊胞透過性

一方、脂溶性抗菌薬の良好な囊胞内への透過性が報告されている。10例のADPKDで腎囊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囊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、囊胞液濃度が良好であった⁶⁾。クリンダマイシンの腎囊胞液濃度は良好で、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個の腎囊胞液分析では、ST合剤の囊胞液濃度が良好であつ

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)}.

4. ニューキノロン系抗菌薬の治療成績

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が、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⁾.

5. 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耐性がときどき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ほうが好ましいと考えられる。実際にわが国においては、大腸菌にキノロン耐性が多いと報告されている。別の脂溶性抗菌薬であるST合剤も大腸菌などのグラム陰性菌に対して有効であり、選択肢として考慮すべきである。

嚢胞感染症の治療は、やはり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ことが重要である。そのためには、抗菌薬

投与前に少なくとも2セット以上の血液培養検査を行う。尿が出てる場合には、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、それに応じた抗菌薬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という報告がある²⁾。嚢胞感染症に対する抗菌薬の投与期間に関して定説はないが、通常は最低でも4週間は継続するとされている。

●文献検索

文献は、PubMed(キーワード: polycystic kidney, cyst infection, infected cyst)で、1980年1月1日～2012年7月31日までの期間で検索した。検索結果のなかから、本CQに関連する症例対象研究3件、症例集積5件、症例報告3件、エディトリアル1件を選択した。

●参考にした二次資料

- 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.
- 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報 2013年1月～3月 四半期報. 院内感染対策サーベイランス検査部門, p15
- Arlene B Chapman, et al. Urinary tract infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. UpToDate, updated : 8 26, 2013.

●引用文献

- Alam A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1154-5.(レベル6)
- Sallée M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1183-9.(レベル4)
- Suwabe T, et al. Nephron Clin Pract 2009 ; 112 : 157-63.(レベル4)
- Schwab SJ, et al. Am J Med 1987 ; 82 : 714-18.(レベル4)
- Muther RS, et al. Kidey Int 1981 ; 20 : 519-22.(レベル5)
- Bennet WM, et al. Am J Kidney Dis 1985 ; 6 : 400-4.(レベル5)
- Schwab SJ, et al. Am J Kidney Dis 1983 ; 3 : 63-6.(レベル5)
- Elzinga LW, et al. Kidey 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. Ann 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)

3) 囊胞出血/血尿

CQ 9 トランキサム酸はADPKDの囊胞出血に対して推奨されるか？

推薦グレード C1 トランキサム酸は保存的治療で改善が認められない場合には考慮してもよい。

IV

2 合併症とその対策

● 要 約

囊胞出血はADPKDの症状としてよくみられ、その原因としては外傷、腎結石、腫瘍、感染などがあげられるが、特に誘因のない出血も認められる。囊胞出血の多くは自然治癒あるいはベッド上安静にて改善する。しかしながら貧血が進行し輸血が必要となる場合には腎動脈塞栓療法や外科的手術を考慮しなければならない。トランキサム酸は一般的に止血薬として種々の出血性疾患に用いられている。ADPKDの囊胞出血に対するトランキサム酸使用の報告は数少ない。しかしながら、いずれの報告においても難治性の囊胞出血に対してトランキサム酸を静脈あるいは経口投与することで速やかに止血され、副作用はなかったとされている。以上より、ADPKDの囊胞出血においてトランキサム酸は保存的治療の効果がない場合には考慮してもよい。

● 背景・目的

囊胞出血はADPKDの合併症の1つとしてよく認められる。囊胞出血の多くは自然治癒あるいはベッド上安静にて改善するとされている。ここではトランキサム酸を囊胞出血に対して推奨するかを解説する。

● 解説

1. 結論

ADPKDの囊胞出血に対してのトランキサム酸使用報告は少ない。しかしながら保存的治療の効果がない場合には考慮してもよいといえる。

2. ADPKDにおける囊胞出血

囊胞出血はADPKDの症状としてよくみられ、

60%以上に少なくとも1回以上の肉眼的血尿を経験するとされる¹⁾。その原因としては外傷、腎結石、腫瘍、感染などがあげられるが、特に誘因のない出血も認められる。囊胞出血を繰り返す患者では、明らかに腎容積が大きく、腎機能障害の進行が速いとされている¹⁾。また、出血は疼痛などの症状のために生活の質を低下させる。囊胞出血の多くは自然治癒あるいはベッド上安静にて改善する。しかしながら貧血が進行し輸血が必要となる場合には腎動脈塞栓療法や外科的手術を考慮しなければならない。

3. ADPKDに対するトランキサム酸治療

トランキサム酸は一般的に止血薬として種々の出血性疾患に用いられている。ADPKDの囊胞出血に対するトランキサム酸使用の報告は数少ない。Pecesらは、2009～2011年までに保存的加療や第VII因子の補充などで改善しない難治性の囊胞出血に対

しトラネキサム酸の投与を行った8例について報告している²⁾。3例が静脈投与、5例が経口投与されているが、いずれも数日で止血されており、特に血栓症や腎機能低下などの副作用は認めていない。そのほか、両側腎摘をせざるを得ないほどの嚢胞出血が20 mg/kg のトラネキサム酸静脈投与で止血された症例³⁾、連日輸血を必要とし、血管造影にて出血源を同定することが不可能であったが、トラネキサム酸 11 mg/kg の経口投与にて速やかに止血された症例⁴⁾の報告があるのみである。いずれも副作用はなかったとしている。

以上より、ADPKD の嚢胞出血においてトラネキサム酸は保存的治療の効果がない場合には考慮してもよい。

トラネキサム酸は糸球体濾過により排泄されるため、腎機能低下している場合には用量調整が必要である。CCr 10~50 mL/分では 250 mg 分 1~2, eGFR<10 mL/分 /1.73 m² では 150 mg 分 1~2 で静脈投与する。経口投与は eGFR<50 mL/分 /1.73 m²

では 250~500 mg 分 1~2, 透析患者では透析後に 250~500 mg 投与する。

●文献検索

文献は PubMed(キーワード : polycystic kidney, tranexamic acid, bleeding, hematuria, renal hemorrhage)で 1987 年 1 月 ~ 2012 年 7 月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

- Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1560-7.(レベル 4)
- Peces R, et al. Nefrologia 2012 ; 32 : 160-5.(レベル 5)
- Vujkovac B, et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2006 ; 17 : 589-91.(レベル 5)
- Alameel T, et al. J Int Nephrol 2011 ; 203579.(レベル 5)

4) 尿路結石

CQ 10 薬物療法は ADPKD の尿路結石予防のために推奨されるか?

推薦グレード C1 尿路結石の予防効果を検討した研究はないため、推奨できる再発予防の薬物療法はない。しかし一般的な代謝障害による尿路結石の再発予防法に準じた薬物療法を考慮してもよい。

●要約

ADPKD における尿路結石の合併は、男性で 21%, 女性 13%といわれている。発生原因に関して、解剖学的な尿流停滞と、代謝障害が関与している。結石成分としては尿酸結石の割合が多く、代謝障害として高シュウ酸尿症が多いとされている。ADPKD での尿路結石の予防効果を検討した研究はないため、推奨できる再発予防の薬物療法はないが、一般的な代謝障害による尿路結石の再発予防法を考慮してもよい。

● 背景・目的

わが国のADPKD男性患者の約21%、女性患者の約13%に尿路結石の合併を認める¹⁾。ADPKDでの尿路結石発生には解剖学的に尿流停滞が起りやすいうことと、代謝障害が関与していると考えられている。これを踏まえADPKDの尿路結石予防に関して推奨される薬物療法があるかを検討する。

● 解説

1. 結論

ADPKDにおける腎結石の合併率は、腎容積や腎囊胞の大きさが大きいほど高くなり、尿流停滞が関与していると考えられる^{2,3)}。さまざまな代謝障害を有する腎結石に対して、それぞれ再発予防に有効とされる薬物療法がある。これらの薬物を腎結石の既往のあるADPKD患者に長期間投与し、再発予防効果をみた研究はない。しかし腎結石を生じる代謝障害を是正することが、これらの薬物療法の基本であることから、尿路結石を有するADPKD患者に対して代謝障害の有無を確認後、それぞれの代謝障害に対する予防的薬物療法を行うことに問題はない。

2. 各論

ADPKDに合併する上部尿路結石では尿酸結石が最も多く、続いてシュウ酸カルシウム結石が多い。これは一般的の上部尿路結石の発生頻度と異なる。ADPKDにおいて尿酸結石の比率が高い原因として、尿細管レベルでのアンモニウム輸送障害が酸性尿を形成することが原因と考えられてきた⁴⁾。しかし最近の研究では、ADPKDでは酸性尿はみられるものの、ADPKDの結石群に酸性尿が多いということは証明されていない³⁾。また塩化アンモニウム負荷後のアンモニア排泄量にも結石群と非結石群の間に差はなかった³⁾。

低クエン酸尿症もADPKDの結石形成に関与しているといわれてきたが、最近の研究では結石群においてクエン酸排泄量が少ないというデータは示されていない^{2,3)}。

腎結石の発生要因として最も重視されている高シュウ酸尿症の頻度は結石群で多いことが示されているが^{3,4)}、結石群と非結石群で差がなかったとの報告もある²⁾。

これらより考えて、食物中のカルシウム摂取量を増加させることや、カルシウム製剤の投与が、ADPKDの尿路結石再発予防に役立つと期待されるが、これを長期に検討した論文はない。また低クエン酸尿症や酸性尿に対してはクエン酸製剤や重曹などが有効と考えられるが、これも結石の再発予防効果を臨床的に検討したものはない。さらに水分摂取量を増加させることが一般的な尿路結石再発予防に有効であるが、ADPKDでの結石再発予防に有効かをみた研究もない。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease or polycystic kidney, urolithiasis, urinary stone)で1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Higashihara E, et al. J Urol 1992; 147: 329-32.(レベル4)
2. Grampsas SA, et al. Am J Kidney Dis 2000; 36: 53-7.(レベル4)
3. Nishiura JL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 838-44.(レベル4)
4. Tores VE, et al. Am J Kidney Dis 1988; 11: 318-25.(レベル4)

5) 心臓合併症(心臓弁膜症を含む)

CQ 11 心臓弁膜症スクリーニングはADPKDの生命予後改善のために推奨されるか?

推奨グレードC1 心臓弁膜症スクリーニングによりADPKDの生命予後は改善され得るが、その可能性は中等度以上の症例に限定される。心雜音が聴取できた場合には、重症度評価のための心臓超音波検査を行うことを推奨する。

● 要 約

ADPKD患者の心臓弁膜症として、僧帽弁逸脱症(mitral valve prolapse : MVP), 僧帽弁閉鎖不全症(mitral valve regurgitation : MR)が一般的である。わが国ADPKD患者ではMRが最も多く21%を占める。しかしADPKDにおける弁膜症の自然歴に関する報告はきわめて乏しく、心臓弁膜症スクリーニングの生命予後改善効果については明らかでない。

非ADPKD弁膜症患者の報告に基づくと、軽度のMRである場合、予後良好と考えられ、スクリーニング、弁膜症のためだけのフォローアップは有用性に乏しい。中等度以上のMRが疑われる症例については心臓超音波検査によるスクリーニング、および手術適応に基づいた弁形成術・弁置換術により、生命予後改善が期待される。

● 背景・目的

ADPKDにおいて、高血圧、心臓弁膜症をはじめとした心臓血管合併症は一般的である。またCKDは心腎連関を介して、心血管病のリスクとなるため、心臓超音波検査は弁膜症の評価と、心機能/心形態評価のうえで有用である。

心臓超音波検査による心臓弁膜症のスクリーニングは、心雜音が聴取できた場合を除いて、推奨されていない¹⁾。しかし弁膜症を含めた、心血管疾患、高血圧では、心内外の血行動態に応じた慢性的な心臓形態変化を伴う。左室肥大(left ventricular hypertrophy : LVH)は心血管合併症による予後の独立したリスク要因である²⁾。ADPKD患者において、左室重量係数(left ventricular mass index : LVMi)の増加は腎予後と関連し³⁾、高血圧を呈するADPKD患者の48%にLVHを認めると報告されている⁴⁾。本稿では、心臓弁膜症スクリーニングがADPKDの生命予後改善のため推奨されるか検討し

た。

● 解説

1. 結論

MVPおよびMRの罹患状況ではなく、重症度(表2)に基づく生命予後改善効果に配慮をする必要がある。中等度以上のMRが疑われる症例については心臓超音波検査によるスクリーニング、および引き続く手術適応に基づいた弁形成術、弁置換術により、生命予後改善が期待される。

2. 弁膜症

最も頻度の高い心臓弁膜症は僧帽弁疾患であるが、海外の集計⁵⁾では、ADPKD患者の12~26%にMVPを認め、これは一般集団における罹病率(0.6~2.4%)を大きく上回る^{6,7)}。そのほか、大動脈弁、右心系心臓弁膜症の罹患頻度も10~30%に達している。わが国では、MVPの頻度は明らかでないが、MRが最も多い弁膜症であり21%を占めている。

表2 僧帽弁逆流の重症度評価

	軽度	中等度	高度
定性評価法			
左室造影グレード分類	1+	2+	3~4+
カラードプラジェット面積	<4 cm ² または左房面積の20%未満		左房面積の40%以上
Vena contracta width	<0.3 cm	0.3~0.69 cm	≥0.7 cm
定量評価法			
逆流量(/beat)	<30 mL	30~59 mL	≥60 mL
逆流率	<30%	30~49%	≥50%
有効逆流弁口面積	<0.2 cm ²	0.2~0.39 cm ²	≥0.4 cm ²
その他の要素			
左房サイズ			拡大
左室サイズ			拡大

(循環器病の診断と治療に関するガイドライン—弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン(2007年度改訂版)より転載)(文献10, 11)より引用)

しかしADPKDにおける弁膜症の自然歴、および手術療法の要否、適用に関する報告はきわめて乏しく、心臓弁膜症スクリーニングの生命予後改善効果についても明らかでない。一般的にMVPの予後は良好とされているが⁷⁾、併存病態により異なると考えられている。

MVPにおいて、中等度以上の逆流症をもつ場合、または、左室収縮能の低下(LVEF≤50%)がある場合には、5年以内の死亡を含めた心血管イベント発症率が⁸⁾49%と高い。一方、逆流症がなく、左房径の保持(40 mm以下)があるなど、併存病態が軽微である場合、同発症率は1%にとどまる⁸⁾。

さらに包括的なMRの慢性経過における自然歴を示す。心臓疾患を起因とする5年死亡率は、有効逆流弁口面積が40 mm²以上では36%であるのに対し、20 mm²未満で3%と、MRの重症度により大きく異なる⁹⁾。

わが国の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン—弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン(2007年度改訂版)」では、MVPに関して、「聴診

で僧帽弁逸脱症が疑われた患者での診断と重症度評価”のための経胸壁心臓超音波検査の適用を提倡(class 1:有用・有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している)しており、また、“有意の逆流を伴わない僧帽弁逸脱症で病状が安定している例における定期的フォローアップ”や、“心拡大がなく心機能も正常の軽度MRの定期的フォローアップ”に関して、同超音波検査の非有用性を指摘(class 3:有用でなく、ときに有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している)している。

ADPKD集団において、中等度(grade 2)以上のMRを呈すると考えられる割合は、男性で全体の18%、女性で8.5%と報告されている。この割合は、男性にて健常集団および非罹患同胞よりも有意に多い($p<0.05$)ことが示されているが、女性では有意差を認めなかった。また年齢、高血圧、腎機能障害の進行に応じて、同比率が高くなる傾向が認められた¹²⁾。この報告を除き、ADPKD集団で、弁膜症重症度に言及した報告は認めていない。

また、ADPKDでは心臓弁膜症以外に、胸部大動脈解離、冠動脈瘤などの報告があるが低頻度と考えられる^{13,14)}。

以上より、中等度以上の弁膜症について、心臓超音波検査は有用と考えられるが、その重症度評価自体が超音波検査の結果に依拠し、検査前には予測困難であるため、スクリーニング検査の要否は心雜音の有無を念頭に判断する必要がある。また、心拡大がなく、心機能に異常がない場合には、フォローアップは推奨されない。

3. 心機能

ADPKDを含めたCKDでは、その進行に伴って高血圧および体液過剰の増悪をきたす。このような血行動態および神經、液性因子による心血管系への影響(心腎連関)は、慢性的に心臓形態変化をきたす。心臓への圧負荷、容量負荷により生じるLVHは、心血管合併症による予後の独立したリスク要因であるが²⁾、ADPKD患者においてもLVMiの増加は腎予後と関連する³⁾。また、高血圧を呈するADPKD患者の48%にLVHを認める⁴⁾。一方、7年間のフォローアップの結果、ACE阻害薬を含む降

圧療法にてLVMiが改善することが示されてい
る¹⁵⁾。以上より、弁膜症スクリーニングにかかわらず、心臓超音波検査による左室重量測定も、長期的な高血圧、心腎連関の影響、腎予後を予測させる評価項目の1つと考えられる。

●文献検索

文献は、PubMed(キーワード：ADPKD or auto-somal dominant polycystic kidney disease or polycystic kidney, heart valve disease valvular heart disease, screening, echocardiogra or echocardiogram)で、1987年1月～2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

- Eceder T, et al. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 221-8.(レベル6)

- Koren MJ, et al. Ann Intern Med 1991; 114: 345-52.(レベル3)
- Gabow PA, et al. Kidney Int 1992; 41: 1311-9.(レベル4)
- Chapman AB. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1292-7.(レベル3)
- Hossack KF, et al. N Engl J Med 1988; 319: 907-12.(レベル3)
- Flack JM, et al. Am Heart J 1999; 138: 486-92.(レベル3)
- Freed LA, et al. N Engl J Med 1999; 341: 1-7.(レベル3)
- Avierinos JF, et al. Circulation 2002; 106: 1355-61.(レベル3)
- Enriquez-Sarano M, et al. N Engl J Med 2005; 352: 875-83.(レベル4)
- Bonow RO, et al. J Am Coll Cardiol 2006; 48: e1-e148.(レベル1)
- Zoghbi WA, et al. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 777-802.(レベル6)
- Lumiaho A, et al. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1208-16.(レベル3)
- Adeola T, et al. J Natl Med Assoc 2001; 93: 282-7.(レベル5)
- Hadimeri H, et al. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 837-41.(レベル5)
- Eceder T, et al. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1113-6.(レベル4)

6)合併症に対する特殊治療

CQ 12 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために推奨されるか?

推薦グレード C1 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために有効であり推奨する。

●要約

ADPKD患者において、加齢とともに両側の腎腫大が顕著になり、腹部膨満が強くなる患者が存在する。このような患者では食事が十分に摂れなくなり、栄養状態不良で全身状態が悪化する。しかし、これまでにこの著明に腫大した腎に対する治療法は確立していない。ADPKD患者の腫大腎に対する腎動脈塞栓療法(transarterial embolization:腎TAE)は、今までのところすべて症例報告、症例集積にすぎず、塞栓物質の種類は報告により異なる。しかし、すべての報告で腎TAEにより腎容積が縮小したことが報告されており、エビデンスは乏しいが、腎TAEは、ADPKD患者の腎容積縮小に有効であると考えられ推奨される。

● 背景

ADPKD 患者においては、両側の腎臓に多数の囊胞が出現し、加齢とともに腎腫大が顕著になり、腹部膨満症状が強くなる症例がみられる。食事が十分に摂れなくなり、腹部は膨満しているが四肢はやせ衰え、るい瘦が目立つようになる。しかし、これまでにこの著明に腫大した腎に対する治療法は確立していない。外科的腎摘除術は、周辺組織との癒着が高度な症例が多く、易出血性などが問題となり、困難なことがある。「腎 TAE が、ADPKD 患者の腫大腎容積縮小のために推奨されるか」について検討した。

● 解説

1. 結論

これまでの報告はすべて、症例報告、症例集積にすぎず、塞栓物質の種類は報告により異なるが、すべての報告にて腎 TAE により腎容積が縮小したことが報告されており、エビデンスは乏しいが、腎 TAE は、ADPKD 患者の腎容積縮小に有効であると考えられ推奨される。しかし、腎 TAE に関してコホート研究以上の研究は存在せず、腎 TAE と腎摘除術、囊胞ドレナージ・固定術などのほかの治療法と比較検討した報告は今までに存在しない。また、腎 TAE により生命予後が改善されるかについても、明らかにされていない。腎 TAE の合併症については、術直後の強い腹痛や背部痛、発熱が報告されている。

2. 過去の報告

1980 年、Harley らは、難治性腎出血で腎腫大が急速に進行し、重篤な貧血のある 42 歳男性の透析中の ADPKD 患者に対して、Gianturco-Wallace コイルを用いて左腎のみ腎 TAE を行ったところ、腎容積 $20 \times 34 \text{ cm}$ が $10 \times 18 \text{ cm}$ まで縮小し、腎囊胞出血も治まり、腎 TAE 15 カ月後には、腹囲が減少し、左背部痛から解放され、左腎に関係した違和感が消失したと報告した¹⁾。

1999 年、韓国の Hahn らは、巨大な腫大腎で強い腹痛、腹満を訴えて来院した 65 歳、透析中の男性

ADPKD 患者に、polyvinyl alcohol とマイクロコイルで選択的に腎 TAE を施行したところ、腎容積が縮小し、腹痛や腹満感も改善したと報告した²⁾。

1999 年、Ubara らは、腹部膨満、食欲不振の顕著な 64 歳男性で透析中の ADPKD 患者に対して、ステンレスコイルを用いて腎 TAE を施行し、14 カ月後には、左腎容積 $19 \times 16 \times 36 \text{ cm}$ が $16 \times 11 \times 29 \text{ cm}$ に、右腎容積 $20 \times 16 \times 36 \text{ cm}$ が $14 \times 7 \times 30 \text{ cm}$ に縮小、腹囲は 100.5 cm から 83 cm に縮小、貧血や栄養状態も改善し、発熱や腹痛はみられたが、重篤な合併症はみられなかったと報告した³⁾。さらに Ubara らは、2002 年、64 例の症候性腫大腎を有する透析中の ADPKD 患者に対して腎 TAE を行ったところ、腎容積は 1 年で平均 $53.4 \pm 11.6\%$ まで縮小、腹囲は 1 年で、 $-11.8 \pm 4.3 \text{ cm}$ 縮小、Ht $29.4 \pm 6.0\%$ が $36.2 \pm 5.3\%$ に改善、栄養状態も改善したと報告した⁴⁾。Ubara らの報告では、激しい flank pain が術直後より患者全員にみられ、約 5 日間続き、50 例の患者では、疼痛管理に硬膜外麻酔が用いられた。発熱は最高 $38.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$ みられ、平均 8.2 ± 4.3 日続いた。

2008 年 Sakuhara らは、マイクロコイルにて腎 TAE を受け腎が一度縮小したが、再腫大した 53 歳女性の透析中の ADPKD 患者に対して、無水エタノールを用いて腎 TAE をしたところ、12 カ月で左腎容積は $2,681 \text{ cm}^3 \rightarrow 1,234 \text{ cm}^3$ と 46% まで小さくなり、右腎容積は $1,261 \text{ cm}^3 \rightarrow 719 \text{ cm}^3$ と 57% まで小さくなかったと報告した⁵⁾。

2010 年韓国の Rim らは、腫大腎を有し食欲が低下した 65 歳男性で透析中の ADPKD 患者に対して、無水エタノールにて腎 TAE をしたところ、右腎容積は 18 カ月で $3,309 \text{ cm}^3 \rightarrow 1,113 \text{ cm}^3$ と 33.6% まで縮小、左腎容積は 6 カ月で $3,173 \text{ cm}^3 \rightarrow 1,203 \text{ cm}^3$ と 37.9% まで縮小、食事が摂れるようになり、全身状態も改善したと報告した⁶⁾。

2011 年、日本の Morishita らは、N-butyl-2-cyanoacrylate とマイクロコイルを用いて、3 例の透析患者に対して、腎 TAE を行った。腎容積は TAE 前平均 $3,145 \text{ cm}^3$ が、1 年後に $1,716 \text{ cm}^3$ (54.6%) に減少し、腹囲は 1 年で平均 95 cm が 76 cm に縮小、自覚症状は、5~6 カ月で著明に改善したと報告した⁷⁾。

2011 年日本の Mukai らは、76 歳女性の血液透析

中のADPKD患者に対して、エタノールで腎TAEを施行した。腎TAE後に大きな合併症はなく、17カ月で右腎容積は $13 \times 9.5 \times 19\text{ cm}$ が $8.5 \times 8.5 \times 15\text{ cm}$ (46.2%)、左腎容積は $14 \times 10.5 \times 18\text{ cm}$ (51.0%)に縮小したと報告した⁸⁾。

●文献検索

文献は、PubMed(キーワード: polycystic kidney, arterial embolization)で、1987年1月～2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

CQ 13 肝動脈塞栓療法は末期腎不全ADPKDの肝容積縮小のために推奨されるか?

推薦グレードC1 肝動脈塞栓療法はADPKDの肝容積縮小のために有効であり推奨される。

●要約

ADPKD患者において、加齢とともに多数の肝嚢胞を有する肝腫大が顕著になり、腹部膨満が強くなる患者が存在する。このような患者では食事が十分に摂れなくなり、栄養状態不良で全身状態が悪化する。しかし、これまでにこの著明に腫大した肝に対する治療法は確立していない。ADPKD患者の腫大肝に対する肝動脈塞栓療法(transarterial embolization: 肝TAE)の報告は少なく、しかもどれも症例報告または症例集積である。しかし、これらの報告では、エビデンスは乏しいが、肝TAEがADPKDの腫大肝を縮小する効果があることが示唆されており、推奨される。

●背景

ADPKD患者においては、しばしば肝臓にも多数の嚢胞が出現し、大きくなることがある。多数の肝嚢胞を有し著明な肝腫大を呈する患者は、ADPKD患者の約30%にみられると報告されている。加齢とともに腎腫大または肝腫大が顕著になり、腹部膨満症状が強くなる患者がみられる。食事が十分に摂れなくなり、腹部は膨満しているが四肢はやせ衰え、るい痩が目立つようになる。しかし、これまでにこ

●引用文献

1. Harley JD, et al. AJR Am J Roentgenol 1980; 134: 818-20.(レベル5)
2. Hahn ST, et al. Cardiovasc Intervent Radiol 1999; 22: 422-4.(レベル5)
3. Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis 1999; 34: 926-31.(レベル5)
4. Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 571-9.(レベル5)
5. Sakuhara Y, et al. J Vasc Interv Radiol 2008; 19: 267-71.(レベル5)
6. Rim H, et al. Korean J Radiol 2010; 11: 574-8.(レベル5)
7. Morishita H, et al. J Vasc Interv Radiol 2011; 22: 1631-3.(レベル5)
8. Mukai T, et al. Acta Med Okayama 2011; 65: 347-51.(レベル5)

の著明に腫大した肝に対する治療法は確立していない。嚢胞穿刺硬化療法、嚢胞開窓術、肝部分切除術、肝移植などが行われてきたが、あまりよい成績はみられなかった。「肝TAEが、ADPKD患者の腫大肝容積縮小のために推奨されるか」について検討した。

●解説

1. 結論

ADPKD患者の腫大肝に対する肝TAEの報告は

少なく、しかもどれも症例報告または症例集積でエビデンスは乏しいが、今回の結果より肝TAEがADPKDの腫大肝を縮小する効果があることが示唆されており、推奨される。しかし、肝TAEに関してコホート研究以上の研究はなく、肝部分切除術や囊胞ドレナージ・固定術などのほかの治療法と肝TAEを比較検討した報告も今までに存在しない。また、肝TAEにより生命予後が改善されるかについても明らかにされていない。

2. 過去の報告

ADPKD患者の腫大肝に対する肝TAEの報告は、2004年のUbaraらが初めてである。56歳の透析を受けている男性ADPKD患者で、著明な腫大肝を有する患者に対して肝TAEを行ったところ、術後、発熱と右側腹痛がみられ、一過性の血清ALP、 γ GTP、GOT、GPT、LDH、CRPの上昇がみられたが、重篤な合併症はみられず、2年後には、肝容積はTAE前の54%にまで減少したと報告された¹⁾。

さらにUbaraらは、2007年に30例の患者で肝TAEの効果を検討した。術直後にすべての患者に軽度から中等度の季肋部痛、37.5~38.5°Cの発熱が5日間程度みられたが、TAE28カ月後には、肝容積はTAE前の78.8±17.6%まで減少し、肝囊胞容積はTAE前の70.4±20.9%にまで減少した。逆に、肝実質容積は1,205±250 cm³が、1,406±277 cm³に増加した。30例中6例の患者は、肝囊胞感染、腹膜炎、肝不全、急性白血病、骨盤骨折にて、肝TAE後19~48カ月で死亡したと報告された²⁾。

2009年韓国のParkらは、polyvinyl alcohol particlesとマイクロコイルを用いて4例の患者に肝TAEを行った。肝TAE12カ月後には、3例の肝容積は2.2~10.2%減少、肝囊胞容積は7.0~11.4%減少、術後12カ月で、腹部不快感、消化不良、呼吸困難が大分改善し、血清Alb値、コレステロール値も

改善した。TAE直後の合併症は、発熱、腹痛、背部痛、吐き気、便秘で、血清AST、ALTの軽度上昇を認めたが、8日で正常化した³⁾。

2012年には、中国のWangらが、12例の患者に対して、N-butyl-2-cyanoacrylate(NBCA)とヨード化油による肝TAEについて報告した。TAE後12カ月で平均肝容積8,270±3,016 cm³が6,120±2,680 cm³に減少、肝囊胞容積は、7,120±3,070 cm³が4,530±2,600 cm³まで縮小、肝実質は、1,150±300 cm³が1,590±450 cm³に増加した。21例中18例で有意に肝容積、肝囊胞容積は縮小したが、3例では有意な縮小はみられず、症状も改善しなかった。しかし、肝TAE後1年で、自覚症状が悪化していた患者はいなかった。術直後にすべての患者に軽度から中等度の心窓部痛が5日間程度みられ、42.9%の患者で微熱がみられた。血清AST、ALT、T-Bilの一過性上昇がみられたが、7日目には術前のレベルに低下した⁴⁾。

●文献検索

文献は、PubMed(キーワード: polycystic kidney, arterial embolization)で、1987年1月~2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 733-8.(レベル5)
2. Takei R, et al. Am J Kidney Dis 2007; 49: 744-52.(レベル5)
3. Park HC, et al. J Korean Med Sci 2009; 24: 57-61.(レベル5)
4. Wang MQ, et al. Abdom Imaging 2013; 38: 465-73.(レベル5)

IV ADPKD：治療

3

末期腎不全に対する治療

1) 腹膜透析

CQ 14 腹膜透析は ADPKD に対して推奨されるか？

推奨グレード C1 腹膜透析を ADPKD 患者に対して推奨する。

● 要 約

従来 ADPKD 腎不全患者では、巨大囊胞腎にて腹腔容積(透析液の注液量)が十分にとれないため、ADPKD 腎不全患者への腹膜透析については適応としないという考えが多かった。しかし、European Renal Best Practice Guideline の報告などで、透析導入時の透析療法選択において、ADPKD 患者における腹膜透析適応については決して禁忌とするべきでないと明瞭に述べられている。血液透析患者と腹膜透析患者の生命予後の比較検討が行われてきたが、研究集団の臨床背景因子の違いもあり、どちらがよいかにつき明瞭な結論が出されていない。ADPKD 患者においても、どちらの透析方法が生命予後改善によいか明らかでない。それぞれの患者に適した透析方法を選択することが大切である。日本の腹膜透析患者に占める ADPKD 患者数は、実際にはかなり少ないので実情と考えられる。

● 背景

ADPKD では腫大した囊胞腎が腹腔内を占居しており、腹腔内に透析液を入れる腹膜透析については従来は適応外であるとされていたが、近年の報告において、ADPKD であることを腹膜透析の禁忌とすることはない、とされている¹⁾。ADPKD 腎不全患者で、血液透析と腹膜透析のどちらが生命予後を改善させるか検討する。

● 解説

1. 結論

血液透析患者と腹膜透析患者の生命予後の比較検討が行われてきたが、研究集団の臨床背景因子の違いもあり、どちらがよいかにつき明瞭な結論が出されていない。ADPKD 患者においてもどちらの透析方法が生命予後改善によいか明らかでない。それぞれの患者に適した透析方法を選択することが大切である。

2. ADPKD 患者への腹膜透析の適応

従来 ADPKD 腎不全患者では、巨大囊胞腎にて腹腔容積(透析液の注液量)が十分にとれないため、

ADPKD 腎不全患者への腹膜透析については適応としないという考えが多かった。しかし、European Renal Best Practice Guideline の報告などで、透析導入時の透析療法選択において、ADPKD 患者における腹膜透析適応については決して禁忌とするべきでないと明瞭に述べられている¹⁾。

この根拠は、①透析導入時は残存腎機能があり、大容量の透析液を必要としない、②腹膜透析は残存腎機能を血液透析より保持する、③残存腎機能は生命予後に良好な影響を与える、そして④残存腎機能がなくなり腹膜透析液量の増量が必要となったときに血液透析を併用、あるいは血液透析に移行するという考え方(PD ファースト)による。しかし、日本の腹膜透析患者に占める ADPKD 患者数は実際にはかなり少ないので実情と考えられる。

3. 腎不全患者における血液透析と腹膜透析の生命予後の比較

血液透析患者と腹膜透析患者と生命予後を比較して、どちらの透析方法がよいかを比較検討した成績は、1997 年の Fenton らの 10,633 例の解析報告²⁾以降、数々報告されている。多くの報告で透析導入後 2 年間までは腹膜透析患者の生命予後がよいと報告されている^{2~5)}。腹膜透析患者では残存腎機能が比較的保持され尿毒症物質の排泄に有利であると考えられている⁶⁾。しかし、腹膜透析と血液透析患者の生命予後は変わらない⁷⁾、血液透析患者の生命予後がよい⁸⁾、とする報告もあり、また 2 年以上の長期の透析患者では生命予後は血液透析患者のほうがよいとの報告がある⁷⁾。さらに原疾患を糖尿病と非糖尿病で分けて解析した報告^{3,4,8,9)}があるが、血液透析と腹膜透析のいずれが生命予後によいか明瞭な結論が得られていない。心不全や冠動脈疾患の有無に分けて解析した報告では^{10,11)}、血液透析患者の生命予後がよいとされている。心疾患患者では血液透析による十分な除水により、水分管理がより厳密にでき

ることによるものかもしれない。いずれにせよ、現時点で血液透析、腹膜透析のいずれかが、生命予後に良好であるかについては明瞭な結論が得られていないのが実情である。

ADPKD 患者において血液透析、腹膜透析のいずれが生命予後によいかについては、現在まで明らかなエビデンスはない。少なくとも、ADPKD 患者における透析導入について、腹膜透析は何ら禁忌ではない¹⁾。残存腎機能の保持、また腹膜透析液の漸次透析液增量法により、包括的腎代替療法の可能性として腹膜透析の有用性は否定できないところである。

●文献検索

文献は PubMed(キーワード : polycystic kidney, peritoneal dialysis, hemodialysis, survival) で 1995 年 1 月～2012 年 7 月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

- Covic A, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1757-9.(レベル 4)
- Fenton SS, et al. Am J Kidney Dis 1997; 30: 334-42.(レベル 3)
- Schaubel DE, et al. Perit Dial Int 1998; 18: 478-84.(レベル 3)
- Collins AJ, et al. Am J Kidney Dis 1999; 34: 1065-74.(レベル 3)
- Heaf JG, et al. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 112-7.(レベル 3)
- Moist LM, et al. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 556-64.(レベル 3)
- Foley RN, et al. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 267-76.(レベル 3)
- Vonesh EF, et al. Kidney Int 2004; 66: 2389-401.(レベル 3)
- Liem YS, et al. Kidney Int 2007; 71: 153-8.(レベル 3)
- Stack AG, et al. Kidney Int 2003; 64: 1071-9.(レベル 3)
- Ganesh SK, et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 415-24.(レベル 3)

2) 腎移植

CQ 15 両腎あるいは片腎の摘除術はADPKDの腎移植時に推奨されるか？

推薦グレードC1 固有腎腫大が著しく、移植する腎床の確保が困難なADPKD症例に対しては、腎移植時の両腎あるいは片腎摘除術を推奨する。

●要約

ADPKDに対しての腎移植は、免疫抑制療法も含めて通常の腎移植と同じように行える。ほかの原因の末期腎不全患者と比べて、その移植腎の生着は良好である。しかし合併症では血栓塞栓症、高脂血症、移植後新規発症糖尿病、高血圧に対する注意が必要である。生体腎移植の場合は、ドナーがADPKDに罹患しているかどうか慎重な評価が必要である。また脳動脈瘤がある場合は腎移植前に治療しておくほうがよい。固有腎が非常に大きく、移植する腎床の確保が困難な場合には、片腎(まれに両腎)を摘出する。しかし、腎摘除術の時期(同時性あるいは異時性)、両側あるいは片側、開放あるいは鏡視下手術などの統一した見解は得られていない。

●背景・目的

ADPKDに対しての腎移植は、先天性疾患であり腎移植後に再発することができないためよい適応である。特別なリスクはなく、免疫抑制療法も含めて通常の腎移植と同じように行える。534例のADPKD患者と4,779例の非ADPKD患者を比較した報告では、ADPKD群でドナーアge(44.1歳vs.41.1歳)、レシピエント年齢(52.8歳vs.44.3歳)が高く、女性が多くいた¹⁾。またほかの原因の末期腎不全患者と比べて、その移植腎の生着は良好である。その腎生着率は5年(90.4%vs.86.9%)、10年(81.1%vs.75.4%)、15年(76.0%vs.66.0%)と非ADPKD群より良好であった。しかし合併症では、血栓塞栓症(8.6%vs.5.8%)、高脂血症(49.7%vs.39.3%)、移植後新規発症糖尿病(12.4%vs.9.6%)が多く、高血圧(49.7%vs.42.3%)の頻度も増加したという報告がある¹⁾。生体腎移植の場合は、ドナーがADPKDに罹患しているかどうか慎重な評価が必要である。また脳動脈瘤がある場合は腎移植前に治療しておくほうがよい。その腎移植を行う際に腎摘除術を推奨す

るかを検討した。

●解説

1. 結論

ADPKDに対する腎移植は、ほかの原因の末期腎不全患者と比べて、生着率は良好である。生体腎移植の場合は、ドナーがADPKDに罹患しているかどうか慎重な評価が必要である。また脳動脈瘤がある場合は腎移植前に治療しておくほうがよい。固有腎が非常に大きく、移植する腎床の確保が困難な場合には、片腎(まれに両腎)を摘出する²⁾。しかし、腎摘除術の時期(同時性あるいは異時性)、両側あるいは片側、開放あるいは鏡視下手術などの統一した見解は得られていない。

2. ADPKDに対する固有腎摘除術

腎移植を行うADPKD症例全例に固有腎摘除術を行う必要はないことはほぼ統一された見解と思われる。実際過去の報告で固有腎摘除術を行っているのは16%³⁾、17%⁴⁾、19%⁵⁾、20%⁶⁾、26%⁷⁾にすぎない。いずれも移植腎床の確保を固有腎摘除術の適応

表

	Sulikowski, et al ³⁾	Patel, et al ⁶⁾	Fuller, et al ⁵⁾	Hadimeri, et al ⁴⁾
固有腎摘除症例数	29	31	32	26
移植前	25(86%)	10(32%)	7(22%)	19(73%)
同時	4(14%)	1(3%)	16(50%)	0(0%)
移植後	0(0%)	20(65%)	9(28%)	7(27%)

と報告している^{4~7)}。移植腎床確保だけでなく、固有腎の感染、疼痛、出血、悪性腫瘍の疑いなどの目的で固有腎摘除術を行う症例も報告されている^{4~6)}。またADPKD症例に対する腎移植後に、固有腎は1年で37.7%，3年で40.6%縮小するという報告もある⁸⁾。固有腎摘除術を行った症例の時期について表にまとめた。移植前から同時、移植後まで一定の見解は得られない。

固有腎摘除術を行った場合と、行わなかった場合の比較について、Kramerら²⁾は生体腎移植時に同時腎摘除術を行った20例を報告している。両側腎摘除術の平均手術時間は190分、出血量は723mLであり、術後5年間でgraft lossを認めていない。腎摘除術を行っていない群をhistorical controlで比較した場合、血清クレアチニンの値に差を認めなかつた。

3. 鏡視下固有腎摘除術

Desaiら⁹⁾によれば移植前12例、同時性1例に対して鏡視下腎摘除術を行い、開腹腎摘除術14例と比較している。手術時間は鏡視下のほうが有意に長いが(157分vs.190分)、輸血量(1.3単位vs.0.9単位)、術後の麻酔投与量(320mg vs. 221mg)、入院日数(9.26日vs.4.86日)は鏡視下群のほうが有意に少なかった。腎移植と同時に両側鏡視下腎摘除術を行ったほかの報告では、症例数は10例¹⁰⁾、4例¹¹⁾と少ないが、平均手術時間4.4時間¹⁰⁾、4.8時間¹¹⁾、平均出血量150mL¹⁰⁾、338mL¹¹⁾、平均腎重量3,014g¹⁰⁾、1,582g¹¹⁾と報告されていることから、症例を選べば十分鏡視下手術でも可能と考えられる。しかしこの

少ない症例数でも、下大静脈損傷^{12,13)}、脾損傷¹²⁾、腸管損傷^{10,13)}、肺梗塞¹²⁾、後出血¹⁰⁾といった重篤な合併症を報告しており、慎重な手術操作が必要とされる。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, renal transplantation, nephrectomy)で、1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

- Jacquet A, et al. Transpl Int 2011; 24: 582-7.(レベル4)
- Kramer A, et al. J Urol 2009; 181: 724-8.(レベル4)
- Sulikowski T, et al. Transplant Proc 2009; 41: 177-80.(レベル4)
- Hadimeri H, et al. Nephrol Dial Transpl 1997; 12: 1431-6.(レベル4)
- Fuller TF, et al. J Urol 2005; 174: 2284-8.(レベル4)
- Patel P, et al. Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: 391-5.(レベル4)
- Cohen D, et al. Prog Urol 2008; 18: 642-9.(レベル4)
- Yamamoto T, et al. Transplantation 2012; 93: 794-8.(レベル4)
- Desai MR, et al. BJU Int 2008; 101: 94-7.(レベル4)
- Gill IS, et al. J Urol 2001; 165: 1093-8.(レベル4)
- Jenkins MA, et al. Urology 2002; 59: 32-6.(レベル4)
- Dunn MD, et al. Am J Kidney Dis 2000; 35: 720-5.(レベル4)
- Bendavid Y, et al. Surg Endosc 2004; 18: 751-4.(レベル4)

V ARPKD：疾患概念・定義(病因・病態生理)

疾患概念・定義(病因・病態生理)

● 要 約

ARPKD(autosomal recessive polycystic kidney disease)は常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝性囊胞性腎疾患で、集合管の拡張と胆管異形成および肝内門脈周囲線維化を含む肝病変を特徴とする。肝病変は一般的に単独では先天性肝線維症と呼ばれる臨床的概念であり、*ductal plate malformation*と呼ばれる組織像を伴う。染色体 6p21.1-p12 に存在する *PKHD1* の遺伝子変異が原因で、多彩な臨床像にもかかわらず単一遺伝子が原因であることが連鎖解析により示されている。*PKD1*, *PKD2*, ARPKD の 3 つのヒト PKD において原因遺伝子蛋白が一次線毛とその関連構造物に関与していることが明らかにされ、一次線毛の構造異常や機能障害が疾患を引き起こすと推測されており、ARPKD と ADPKD に共通の病態生理の理論的根拠となっている。

● 解説

常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝性囊胞性腎疾患で、腎と肝に特徴的病理所見を認める。腎においては、集合管の拡張を特徴とする^{a)}。集合管上皮細胞は過形成を示し、腎の異形成はない。胎生早期に一過性に近位尿細管に囊胞を認めるが、生後は確認できなくなる。

ARPKD の肝病変は胆管の異形成と肝内門脈周囲の線維化を含む種々の程度の肝の異常をその特徴とする。ARPKD に合併する肝病変は一般的に単独では先天性肝線維症(congenital hepatic fibrosis : CHF)と呼ばれる臨床的概念であり、発生における肝内胆管形成異常である *ductal plate malformation* (DPM) と呼ばれる組織像を伴う^{a)}。CHF は ARPKD に特異的なものではなく、種々の疾患においてみられる。一方、*PKHD1* 遺伝子の変異が CHF 単独の病変を呈することも示されている。

染色体 6p21.1-p12 に存在する *PKHD1* の遺伝子変異が原因で、多彩な臨床像にもかかわらず単一遺伝

子が原因であることが連鎖解析により示されている^{a,1,2)}。その遺伝子産物はファイブロシスチン(fibrocystin)またはポリダクチン(polyductin)と呼ばれ、細胞膜を 1 回貫通するレセプター様蛋白と推定される^{a,1,2)}。

現時点において、*PKHD1* 変異が ARPKD を引き起こす発症機序の詳細は不明である。*PKD1*, *PKD2*, ARPKD の 3 つのヒト PKD において原因遺伝子蛋白が一次線毛(primary cilia)とその関連構造物に関与していることが明らかにされ、一次線毛の構造異常や機能障害が疾患を引き起こすと推測されており、ARPKD と ADPKD に共通の病態生理の理論的根拠となっている^{a)}。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード : ARPKD or autosomal recessive polycystic kidney disease, definition, disease pathogenesis, etiology, pathophysiology) で、1987 年 1 月～2012 年 7 月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

- a. Dell KM, et al. Polycystic kidney disease. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N(eds). *Pediatric Nephrology*, 6th ed, Springer, 2009 : 849-87.

●引用文献

1. Ward CJ, et al. Nat Genet 2002 ; 30 : 259-69.
2. Onuchic LF, et al. Am J Hum Genet 2002 ; 70 : 1305-17.

VI ARPKD：診断

1

診断(症候学・症状・検査所見)

● 要 約

ARPKD の診断では超音波所見と、同胞の本疾患既往が重要である。嚢胞は通常小さく、嚢胞というより拡張が主であり、びまん性に存在するためぼこぼことした低超音波像ではなく全体に高超音波輝度になるのが特徴的であり、この認識が重要である。ARPKD の徵候が超音波で妊娠第 2 期に明らかになることもあるが、通常は胎生第 30 週までは明らかでない。腎臓に嚢胞を形成する疾患は多数存在し、そのいずれもが鑑別診断となる。遺伝性嚢胞性腎疾患では、ADPKD が鑑別すべき疾患として重要である。集合管の拡張が確認できず macrocyst のみを認める症例もあり、注意が必要である。進行した例では形態学的には ADPKD と鑑別困難な場合もある。過半数の ARPKD 患者は新生児期に症候を示すが、乳児期およびそれ以降、腎腫大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。

● 解説

1. 一般的な診断方法

実際的には超音波所見と、同胞の本疾患既往が重要である。ARPKD の徵候が超音波で妊娠第 2 期に明らかになることがあるが、通常は胎生第 30 週までは明らかでない^{a)}。本疾患の嚢胞は通常小さく 4 mm 未満で microcyst と呼ぶ。肉眼で確認できるものは macrocyst と呼ぶが、通常直径 2 cm 以下である。丸い嚢胞というより拡張が主であり、びまん性に存在するためぼこぼことした低超音波像ではなく全体に高超音波輝度になるのが特徴的であり、診断にこの認識が重要である。表 1 に ARPKD における典型的な腎超音波所見を示す^{b)}。近年、高解像度の超音波装置により、病理組織で確認されるような集合管の拡張が超音波でも確認できるようになり診断に有用である。一方、そのような高解像度を備えた装置でも、集合管の拡張が確認できず macrocyst のみを認める症例もあり、注意が必要である。嚢胞形成が進行した例では形態学的には ADPKD と鑑別困難な場合

表 1 ARPKD における典型的な腎超音波像

パターン 1	著明な腎腫大 全体の超音波輝度上昇 皮質髓質境界が消失 中心超音波像の消失 直径 2 cm 以下の嚢胞がみられる
パターン 2	著明な腎腫大 主に髓質の超音波輝度上昇 直径 2 cm 以下の嚢胞がみられる
パターン 3	中等度の腎腫大 髓質に限局した超音波輝度上昇 嚢胞はみられない

年長児においては、嚢胞の髓質局在(すなわち、超音波輝度上昇)が著明である(パターン 2 と 3)。

(文献 b)から引用、改変)

もある。二次的に生じる羊水過小も参考所見となる。

2. 除外診断を要する場合

腎臓に嚢胞を形成する疾患は多数存在し、そのいずれもが鑑別診断となる^{a)}。遺伝性嚢胞性腎疾患では、ADPKD が鑑別すべき疾患として重要である。

表2 ARPKDとADPKDの鑑別ポイント

ARPKDとADPKDの両者における主要徴候
腎腫大 高血圧 尿濃縮障害 無菌性濃尿
ADPKDよりもARPKDを示唆する徴候
新生児発症 小児期末期腎不全進行 肝脾腫 門脈圧亢進と食道静脈瘤 細菌性胆管炎 家族歴なし
ARPKDよりもADPKDを示唆する徴候
家族歴あり 腎外囊胞 脳動脈瘤 無症候性経過 片側腎囊胞 血尿 尿路感染症

(文献a)から引用、改変)

ARPKDとADPKDの鑑別ポイントを表2^{a)}に示す。

3. 遺伝について、遺伝子診断

現在では原因遺伝子が同定されており、塩基配列を直接調べる方法による診断も可能であるが、時間と費用の負担が大きい。出生前検査においても、現在は塩基配列の直接解析によっても可能である。しかし、国内での遺伝子診断の実施は困難である。

4. 診断基準

確定的な診断基準は確立されていない。現在国際的によく使用されている診断基準を表3に示す^{a)}。

5. 臨床的特徴・管理の実際

ARPKDの臨床所見に関する文献のまとめを表4に示す^{1~6)}。過半数のARPKD患者は新生児期に症候を示す。羊水過小により生じる肺の低形成を伴う児はしばしば出生直後に死亡する(Potter症候群)。胎児超音波によりARPKDが疑われれば、出生後の管理を念頭に置いて、NICUへの入院が遅滞なく行えるように手配する。人工換気を含む文字通りの集中治療を要する。腎機能が廃絶している場合は片側あるいは両側腎摘とともに腹膜透析カテーテルを挿入し、腹膜透析を施行する。腹膜透析がうまく行えない場合、血液透析も選択せざるを得ない。慢性肺

表3 ARPKDの診断基準

1. に加えて2.の1項目以上を認める場合にARPKDと診断する。
 1. 皮膚境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見
 2. a) 両親に腎囊胞を認めない、特に30歳以上の場合
b) 臨床所見、生化学検査、画像検査などにより確認される肝線維症
 - c) ductal plateの異常を示す肝臓病理所見
 - d) 病理学的にARPKDと確認された同胞の存在
 - e) 両親の近親婚

(文献a)から引用、改変)

疾患と腎不全を合併した複合障害では新生児期を乗り越えたとしても生命予後は悪く、将来像を早期から医療者と家族で共有して治療方針を決定する必要がある。一方、乳児期およびそれ以降、腎腫大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。

生命予後の改善と腎不全管理の進歩により、CHFに伴う門脈圧亢進症が問題となる症例が増加している。すなわち、幼少時の呼吸障害や腎機能障害を克服した年長児において、肝線維症と門脈圧亢進症がしばしば問題となる。北米のARPKD症例登録では中央値で2.8歳(25~75%, 0.9~4.7歳)に門脈圧亢進症を認めたと報告されている¹⁾。食道静脈瘤、肝脾腫などの徴候に注意が必要で、食道静脈瘤破裂、脾機能亢進症による血小板減少、貧血、白血球減少をきたす。超音波による観察が非侵襲的で有用である。明らかな肝徴候を示す患者では、細菌性胆管炎が致命的になり得る合併症の1つであり、生後数週の患児の報告もある^{a)}。肝線維症の管理は関連専門医師と連携をとりながらの管理が望ましい。CHFにおいても拡張した肝内胆管が囊胞様にみえることがある。

高血圧は乳児およびそれ以降の小児期にしばしばみられ、唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ、最終的にはほとんどすべての小児患者に認める。高血圧を積極的に治療しなければ心肥大、うつ血性心疾患へ進行し得る。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ARPKD or autosomal recessive polycystic kidney disease, diagnosis,

表4 ARPKDの臨床所見

	Guay-Woodford, et al ¹⁾	Capisonda, et al ²⁾	Zerres, et al ³⁾	Kääriäinen, et al ⁴⁾	Gagnadoux, et al ⁵⁾	Roy, et al ⁶⁾
観察期間	1990~2002 (12年)	1990~2000 (10年)	1987~1993 (6年)	1974~1983(9年)	1962~1986(24年)	1950~1993 (43年)
患者数	166	31	115	73(18新生児期生存)	33	52
診断年齢	46%出生前 27%<1月 11%1~12月 16%>1年	32%出生前 23%<1月 19%1~12月 26%>1年	10%出生前 41%<1月 23%1~12月 26%>1年	72%<1月 6%1~12月 22%>1年	33%<1月 55%1~18月 12%6~11年	85%(44/52) ≤1~12月 5%(8/52)>1年
低Na血症	26%	10%	6%(7/115)	33%(6/18)	NA	NA
発達遅延	24%<-2SD	—	25%<-2SD	6%(1/18)<-2.5SD	18%(6/33)<-4SD	NA
腎機能	4.2%GFR<3% (年齢相当) 13%ESRD	51%GFR<80(mL/分/1.73m ²) 16%ESRD	7.2%GFR<3% (年齢相当) 10%ESRD	82%(9/11)GFR<90(mL/分/1.73m ²) 21%(7/33)ESRD	42%(14/33)GFR<80(mL/分/1.73m ²) 21%(7/33)ESRD	15年で33%ESRD
高血圧	65%降圧薬	55%降圧薬	70%降圧薬	61%(11/18)降圧薬	76%(25/33)降圧薬	15年で60%降圧薬
門脈圧亢進	15%	37%	46%	11%(2/18)	39%(13/33)	23%(8/35)
生存率	1年-79% 5年-75%	1年-87% 9年-80%	1年-94%(M) 82%(F) 3年-94%(M) 79%(F)	1年-19%(14/73)	1年-91%(30/33)	NA
乳児死亡	8%(1月生存例中)	13%	9%(10/115)	22%(4/18)(1月生存例中)	9%	26%(12/47)

(文献1)より引用、一部改変)

symptom)で、1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

- a. Dell KM, et al. Polycystic kidney disease. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N(eds), Pediatric Nephrology, 6th ed, Springer, 2009 : 849-87.
- b. Garel L. Sonography of renal cystic disease and dysplasia in infants and children. In : Brodehl J, Ehrlich JJ(eds), Pediatric Nephrology, Springer, 1984 : 359-62.

●引用文献

1. Guay-Woodford LM, et al. Pediatrics 2003 ; 111 : 1072-80.
2. Capisonda R, et al. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 : 119-26.
3. Zerres K, et al. Acta Paediatr 1996 ; 85 : 437-45.
4. Kääriäinen H, et al. Pediatr Radiol 1988 ; 18 : 45-50.
5. Gagnadoux MF, et al. Adv Nephrol Necker Hosp 1989 ; 18 : 33-57.
6. Roy S, et al. Pediatr Nephrol 1997 ; 11 : 302-6.

VI ARPKD：診断

2

出生前診断

● 要 約

生後早期に重篤な徵候を示すことが多い ARPKDにおいて、出生前診断はその後の管理上有用である。広義の出生前診断は、胎児超音波や胎児MRIも含まれ、周産期医療の現状を考慮すると必要時にこれらを実施することの臨床的意義に疑いはない。しかし、超音波等の画像診断ではその精度が低く、通常 ARPKD の囊胞は胎生第 30 週までは明らかでない。ARPKD の遺伝子解析による出生前診断は技術的には確立しており、先の同胞において ARPKD と診断されている場合その実施が考慮される。しかし、国内での出生前遺伝子診断の実施は困難であるため、遺伝カウンセリングの過程で、海外の検査施設への依頼を選択肢の 1 つとして示す場合がある〔海外の検査施設は、GeneTests(<http://www.genetests.org>)のサイトから検索できる〕。

● 解説

ARPKD は単一遺伝子疾患であり、その有用性を考えると出生前診断が考慮されるが、わが国で行うためには今後の課題が多い。

広義の出生前診断は、胎児超音波や胎児MRIも含まれ、周産期医療の現状を考慮すると必要時にこれらを実施することの臨床的意義には疑いはない。しかし、超音波等の画像診断ではその精度が低く、通常 ARPKD の囊胞は胎生第 30 週までは明らかでない。同胞が ARPKD と診断されている場合、ハプロタイプ解析¹⁾や直接塩基決定²⁾による出生前診断も可能で有用でありその実施が考慮されるが、わが国での実施は困難で今後の課題である。ARPKD は単一遺伝子が原因であることが判明しており³⁾、これらの方法はよい適応であるため積極的に取り組まれることが望まれる。さらに、着床前診断法も確立しており⁴⁾、倫理、実施体制、コストなど解決すべき

課題は多いが、妊娠中絶を回避し健児を得るという観点からも今後検討すべき方法である。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード : ARPKD and [“prenatal diagnosis” or “antenatal diagnosis”], Humans)で、1987 年 1 月～2012 年 7 月の期間で検索した。文献には検索に加えて委員の間で重要と思われる論文を加えた。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Zerres K, et al. Am J Med Genet 1998; 76: 137-44.
2. Zerres K, et al. Clin Genet 2004; 66: 53-7.
3. Guay-Woodford LM, et al. Am J Hum Genet 1995; 56: 1101-7.
4. Gigarel N, et al. Reprod Biomed Online 2008; 16: 152-8.

VII ARPKD：疫学・予後

疫学・予後(発生率・有病率・治療成績)

● 要 約

ARPKD の頻度は、出生 10,000~40,000 人に 1 例と推測されている。今日、重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能であることが明らかになっているが、今なお予後の評価は困難である。生後早期の乳児における疾患管理の改善と末期腎不全治療の進歩により、さらに今後予後が改善されることが期待される。

● 解説

ARPKD の正確な頻度は不明である。報告されている頻度はさまざまな集団(剖検例や生存例)、地域から報告されており、ばらつきが大きい^{a)}。文献から推定される頻度は、10,000~40,000 人に 1 例である^{a~c,1)}。遺伝子変異保持者の頻度は約 1/70 と報告されている^{b)}。典型的な常染色体劣性型遺伝形式を示し、男女差はない。以前は乳児型と呼ばれることがあったが、実際は乳児期以降においても発見されるので、この言葉は使用されなくなりつつある。同胞が本疾患であった場合、次子が本疾患である確率は 1/4 である。ARPKD の家系において、罹患していない子が変異遺伝子のキャリアである確率は 2/3 である。

北米では 1990 年以降、全国的症例登録がなされている²⁾。しかし、生後 24 時間以内に死亡する症例の把握は困難であり、正確な出生頻度や死亡率の評価は不可能である。登録症例の大部分は白人であるが、黒人やそのほかの人種にもみられる。わが国における頻度が欧米と同じかどうかは不明である。

今日、重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能であることが明らかになっているが、今なお予後の評価は困難である。近年、Bergmann らは生

表 1 ARPKD の生存率(1990 年以降出生)

期間	生存率(%) ^a ±標準誤差
30 日 1 年 5 年	85.8±2.9
	78.6±3.4
	74.6±4.0
30 日以降生存症例のみ 1 年 5 年	91.7±2.5
	87.0±3.6

(文献 2)より引用、一部改変

後 1 カ月間生存した症例について、生後 5 年の腎生存率が 86%、10 年で 71%、20 年で 42% と報告している³⁾。北米における 1990 年以降に出生した 153 例における生存率を表 1 に示す²⁾。生後 1 月間の死亡率が最も高く、全死亡症例 36 例中 21 例(58%)がこの期間に死亡している。生後早期の乳児における疾患管理の改善と末期腎不全治療の進歩により、さらに今後予後が改善されることが期待される。

上述の北米症例における予後因子の解析結果を表 2 に示す²⁾。新生児期人工換気の施行、診断年齢、慢性腎障害が死亡の予後規定因子であった。門脈圧亢進症のハザード比は大きく、重要な予後規定因子と考えられたが、有意ではなかった。その原因として、門脈圧亢進症を呈した症例が少なかったからと考察されている。

表2 多変量解析によるARPKD死における予後因子

因子	ハザード比(95%CI)
診断年齢	0.29(0.11-0.71)
性別(女)	1.02(0.51-2.01)
高血圧	0.76(0.31-1.88)
慢性腎障害	2.43(1.11-5.33)
門脈圧亢進症	5.87(0.98-35.10)

人工換気施行の因子は新生児期の死亡に強く影響しているので、このモデルからは除外してある(ハザード比39.80, 95%CI, 9.52-166.44)。

(文献2)より引用、一部改変)

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ARPKD or autosomal recessive polycystic kidney disease, epidemiol-

ogy, prognosis)で、1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

- a. Dell KM, et al. Polycystic kidney disease. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N(eds), Pediatric Nephrology, 6th ed, Springer, 2009 : 849-87.
- b. Zerres K, et al. J Mol Med(Berl)1998 ; 76 : 303-9.
- c. Lonergan GJ, et al. Radiographics 2000 ; 20 : 837-55.

●引用文献

1. Zerres K, et al. Am J Med Genet 1998 ; 76 : 137-44.
2. Guay-Woodford LM, et al. Pediatrics 2003 ; 111 : 1072-80.
3. Bergmann C, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 829-48.

VIII ARPKD：治療

治療に関する CQ

CQ 16 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？

推薦グレード C1 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮してもよい。

● 要 約

腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮される。ARPKDにおいては末期腎不全を呈することが多く、それらの症例では何らかの腎代替療法が必須である。一般的に小児では血液透析は不向きである場合が多く、特殊な事情がない場合腹膜透析を推奨する。腎不全医療の現状を考慮すると、腹膜透析を ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨することはコンセンサスである。

● 背景・目的

重篤な腎機能障害を呈することが多い疾患において、腎代替療法は有用である。腹膜透析を ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨するかどうかを検討する。

● 解説

1. 結論

腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮される。

2. ARPKD に対する腎代替療法

ARPKDにおいては末期腎不全を呈することが多く¹⁾、それらの症例では何らかの腎代替療法が必須である。一般的に小児では血液透析は不向きである場合が多く、特殊な事情がない場合腹膜透析を推奨する。ARPKDでは腫大した腎により有効な腹腔容積が減少している場合、腎機能が廃絶している腎は

摘出が望ましい^{2,3)}。巨大な腎の除去により、有効な透析腔を確保するのみならず、呼吸状態の改善や栄養状態の改善が期待できる。腎不全医療の現状を考慮すると腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮されることはコンセンサスである。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード：ARPKD and dialysis, Humans)で、1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

1. Bergmann C, et al. Kidney Int 2005; 67: 829-48.(レベル 5)
2. Beaunoyer M, et al. Pediatr Transplant 2007; 11: 267-71.(レベル 5)
3. Spechtenhauser B, et al. Pediatr Transplant 1999; 3: 246-

8.(レベル5)

CQ 17**腎肝単独あるいは両方の移植はARPKDの生命予後およびQOL改善のために推奨されるか？**

推薦グレード C1 腎肝単独あるいは両方の移植はARPKDの生命予後およびQOL改善のために考慮してもよい。ただし、その適応は個々の症例により慎重に決定する必要がある。

要 約

腎肝単独、あるいは両方の移植はARPKDの生命予後およびQOL改善のために考慮されるべきであるが、その適応は個々の症例により慎重に決定する必要がある。ARPKDにおいては生後早期に重篤な腎機能障害を呈することが多く、それらの症例では何らかの腎代替療法が必須である。一般的に小児における腎代替療法の最善な方法は腎移植とされており、可能であれば早期の実施を推奨する。ARPKDの肝障害では門脈圧亢進症や反復する細菌性胆管炎の管理が困難な場合、肝移植も考慮される。移植医療の現状を考慮すると腎肝単独あるいは両方の移植はARPKDの生命予後およびQOL改善のために考慮されるべきであるが、個々の症例では必ずしもその実施が生命予後およびQOL改善をもたらすというわけではない。

背景・目的

重篤な臓器障害を呈することが多い疾患において、臓器移植は有用である。腎肝単独あるいは両方の移植をARPKDの生命予後およびQOL改善のために推奨するかを検討する。

解説**1. 結論**

腎肝単独、あるいは両方の移植はARPKDの生命予後およびQOL改善のために考慮されるべきであるが、その適応は個々の症例により慎重に決定する必要がある。

2. ARPKDに対する移植療法の現状

ARPKDにおいては生後早期に重篤な腎機能障害を呈することが多く、それらの症例では何らかの腎代替療法が必須である^{1~4)}。一般的に小児における腎代替療法の最善な方法は腎移植とされており、可

能であれば早期の実施を推奨する。一方、ARPKDの肝病変は先天性肝線維症であり、肝細胞そのものの障害は比較的軽く、肝移植の適応になる症例は少ないと考えられる。ARPKDの肝障害では門脈圧亢進症や反復する細菌性胆管炎の管理が困難な場合、肝移植も考慮される。個々の症例での慎重な検討を必要とするものの、肝移植の適応と考えられる症例において肝移植を推奨する⁵⁾。ただし、腎移植と異なり肝移植の失敗は死亡につながることが多いことを考慮する必要がある。また、腎移植が施行され長期に生存する症例では、肝胆道系合併症が致命的な問題になる場合があり^{6,7)}、注意を要する。移植医療の現状を考慮すると腎肝単独あるいは両方の移植はARPKDの生命予後およびQOL改善のために考慮されるべきであるが、個々の症例では必ずしもその実施が生命予後およびQOL改善をもたらすというわけではない。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード: ARPKD AND transplantation, Humans)で、1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

2. Beaunoyer M, et al. Pediatr Transplant 2007; 11: 267-71.(レベル5)
3. Spechtenhauser B, et al. Pediatr Transplant 1999; 3: 246-8.(レベル5)
4. Gunay-Aygun M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 972-84.(レベル5)
5. De Kerckhove L, et al. Transpl Int 2006; 19: 381-8.(レベル5)
6. Davis ID, et al. Pediatr Transplant 2003; 7: 364-9.(レベル5)
7. Khan K, et al. Am J Transplant 2002; 2: 360-5.(レベル5)

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Bergmann C, et al. Kidney Int 2005; 67: 829-48.(レベル5)

CQ 18 降圧療法はARPKDの生命予後改善のために推奨されるか？

推奨グレードC1 降圧療法はARPKDの生命予後を改善する。

推奨グレードC1 降圧療法はARPKDの管理のために考慮してもよい。

●要約

降圧療法はARPKDの生命予後を改善する。それゆえ、ARPKDの管理として考慮してもよい。ARPKDにおいて高血圧は乳児およびそれ以降の小児期にしばしばみられ、唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ、最終的にはほとんどすべての小児患者に認める。高血圧を積極的に治療しなければ心肥大、うっ血性心疾患へ進行し得る。ARPKDにおける高血圧の発症機序は不明である。降圧療法がARPKDの生命予後改善のために考慮されることはコンセンサスである。

●背景・目的

高血圧を示す疾患において、降圧療法は管理上有用である。降圧療法をARPKDの生命予後改善のために推奨するかを検討する。

●解説

1. 結論

降圧療法はARPKDの生命予後改善のために考慮される。

2. ARPKDにおける高血圧

ARPKDにおいて高血圧は乳児およびそれ以降の

小児期にしばしばみられ、唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ、最終的にはほとんどすべての小児患者に認める¹⁾。高血圧を積極的に治療しなければ心肥大、うっ血性心疾患へ進行し得る。ARPKDにおける高血圧の発症機序は不明である。局所におけるRA系の亢進が関与している可能性がある²⁾。降圧療法がARPKDの生命予後改善のために考慮されることはコンセンサスである。ACE阻害薬やARBの効果が期待できるが、小児、特に新生児・乳児・幼児における安全性は確立しておらず、リスクとのバランスを考慮したうえで使用する。Ca拮抗薬も降圧効果は期待できるが、多発性囊胞腎の病態におけるCaの役割を考慮すると疾患

を悪化させる可能性があり、慎重に投与する必要がある。新生児・乳幼児ではしばしば血圧コントロールに難渋し多剤併用が必要で、場合によっては静注降圧薬や血液透析による除水が必要である。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード：ARPKD and [hypertension or antihypertensive]， Humans)で、1987年1月～2012年7月の期間で検索した。

●参考にした二次資料

なし

●引用文献

1. Bergmann C, et al. Kidney Int 2005; 67: 829-48.(レベル5)
2. Loghman-Adham M, et al. J Histochem Cytochem 2005; 53: 979-88.(レベル5)