

新生児期から著明な高血圧を呈した Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease(ADPKD)の2例

若木 均*¹ 池田昌弘 幡谷浩史 石倉健司
中島泰志 大迫 豊*² 本田雅敬*³

Two cases of autosomal dominant polycystic kidney diseases who presented bilateral enlarged kidneys and severe hypertension in the neonatal period

Hitoshi WAKAKI*¹, Masahiro IKEDA, Hiroshi HATAYA, Kenji ISHIKURA, Taiji NAKASHIMA, Yutaka OOSAKO*², and Masataka HONDA*³

*¹Department of Pediatrics, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Kanagawa,

*²Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital,

*³Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital, Tokyo, Japan

Autosomal dominant polycystic kidney disease(ADPKD) is rarely observed in the neonatal period. We report 2 cases of ADPKD who showed bilateral enlarged, hyperechoic kidneys and severe hypertension. It is difficult to differentiate ADPKD from autosomal recessive polycystic kidney disease(ARPKD) based on the initial clinical presentations in this period. In both cases, bilateral enlarged kidneys and severe hypertension were detected without oligohydramnion and respiratory distress. The mother of case 1 has polycystic kidneys. The father of case 2 was diagnosed as ADPKD. Case 2 had heart failure due to hypertension. Angiotensin converting enzyme inhibitor(ACE-I) was administered to both patients and resulted in good control of blood pressure. ADPKD in the neonatal and very early infantile period has diverse clinical courses. In general, although severe cases are rare, some cases have renal failure and/or hypertension as we reported.

We emphasize that both the prompt diagnosis of ADPKD and the start of medication are of great importance in the neonatal and very early infantile period. We recommend that neonates and infants with a family history of ADPKD undergo screening including physical examinations, blood pressure measurements and urinalysis.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 719-723.

Key words : ADPKD, enlarged kidney, hypertension, neonates and infants, screening,

はじめに

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)は、300~500人に1人が発症する遺伝性腎疾患である。患者の約半数は60歳代までにend-stage renal disease(ESRD)に至るとされており、過去10年間の本邦における新規のESRD患者のうち約2.9%を占めている。

また、医療機関に受診している患者数は2,000~4,000人に1人である¹⁾。同疾患は、adult-type polycystic kidney diseaseとも呼ばれており、主に成人期の疾患と考えられていたが、胎児期・新生児期の報告もみられ、新生児期から両側腎腫大、著明な高血圧を呈する症例、乳児期に腎不全に至った症例などの報告もみられる。また、両側腎に多発性嚢胞を認めるautosomal recessive polycystic kidney dis-

*¹ 横浜市立市民病院小児科, *² 東京都立清瀬小児病院腎内科, *³ 東京都立八王子小児病院

(平成16年8月19日受理)

ease(ARPKD)との鑑別が難しい。

今回、新生児期に両側腎腫大で発見され著明な高血圧を呈した 2 症例を報告する。

症 例

【症例 1】

患 者：生後 12 日，女児

主 訴：腎腫大(胎児エコー)

家族歴：母；腹部エコー検査にて両腎に多発性嚢胞あり
母方祖母；腎嚢胞(詳細不明)，母の叔父；脳出血既往あり

現病歴：胎児エコーにて腎腫大を指摘されていた。羊水過少所見は認めなかった。在胎 37 週 4 日，3,820 g で出生した。仮死などは認めず。生後 2 日，腹部エコー上両側腎は長径約 8 cm と腫大し，皮髄境界は不明瞭で，皮質表層には径 2~3 mm の嚢胞を多数認めた。生後 5 日に哺乳不良，腹部膨満が出現し，12 日に当科に紹介入院となった。前医での血圧は最高 120/90 mmHg であった。

入院時現症：身長 51.5 cm，体重 3,818 g，血圧 106/66 mmHg

検査所見：血中尿素窒素 4 mg/dl，クレアチニン 0.5 mg/dl，ヘモグロビン 14.1 g/dl，ヘマトクリット 42.4%，血液ガス pH 7.40，重炭酸イオン 21.3 mEq/l，base excess -1.9 mEq/l，血漿レニン活性 14.5 ng/ml/hr，アルドステロン 100.3 ng/dl，尿比重 1.003，尿蛋白定性陰性，尿中蛋白/クレアチニン(スポット尿)9/11 mg/dl，尿中 β_2 MG(スポット尿)5,776 μ g/l，

X 線：胸部 CTR 57.1%，腹部特記すべき所見なし

腹部エコー：腎サイズ右 8.2×4.0 cm，左 8.1×3.4 cm

心エコー：僧帽弁逸脱，大動脈弁逆流などの心内奇形を認めず。Ejection fraction(EF)75.7%，left ventricular internal dimension at end-diastole(LVIDd)19.6 mm，inter-ventricular septum at end-diastole(IVSd)4.1 mm

経 過：両側腎腫大，多発性腎嚢胞，血圧上昇，腎嚢胞の家族歴から ADPKD と診断した。高血圧に対して入院翌日からカプトプリルを開始し，入院 9 日目からリシノプリルに変更した。血圧は徐々に低下し，入院 1 カ月時には 70~80/40~50 mmHg と安定し退院した。生後 3 カ月半時に再入院し開放生検検査(腎・肝)を行った。腎についてはボウマン嚢の拡大所見(glomerulocyst)を認め，被膜直下から大小の嚢胞で占められていた。尿管管拡張は認めなかった。肝では門脈域の線維増生，胆管増生を認めた。現

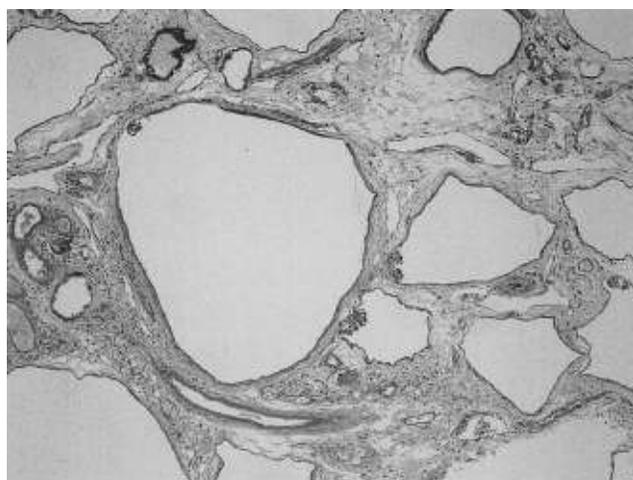


Fig. Light microscopic features of renal biopsy (PAS stain, ×100)

在生後 8 カ月であり，リシノプリル 1 mg 内服中。血圧は 80~90/40~50 mmHg と安定している。同時期に行った腎エコーでは，腎サイズは著変なかったが，新生児期に比べ腎嚢胞拡大を認めた。

【症例 2】

患 者：生後 1 カ月，男児

主 訴：腹部膨満

家族歴：父；多発性嚢胞腎にて他院経過観察中，父方祖父；高血圧(腎については不明)，父方祖父の兄弟；くも膜下出血で死亡(腎については不明)，母，姉(2 歳)；血圧，エコーについて異常所見なし

現病歴：生後 1 カ月時に腹部膨満に気づき，近医を受診し腹部腫瘤を指摘された。腹部エコーおよび CT から両側の腎腫大を認め，当科に紹介受診，入院した。

入院時現症：身長 59.7 cm，体重 5,455 g，血圧 158/118 mmHg

検査所見：血中尿素窒素 13 mg/dl，クレアチニン 0.4 mg/dl，ヘモグロビン 11.1 g/dl，ヘマトクリット 32.3%，血液ガス pH 7.39，重炭酸イオン 26.2 mEq/l，base excess 1.7 mEq/l，血漿レニン活性 14.3 ng/ml/hr，アルドステロン 122.5 ng/dl，尿比重 1.015，尿蛋白定性++，尿中蛋白/クレアチニン(スポット)44/12 mg/dl，尿中 β_2 MG(スポット尿)9,771 μ g/l

X 線：胸部 CTR 63.7%

腹部エコー：腎サイズ右 9.7 cm，左 9.5 cm，皮髄境界は不明瞭。皮質を中心に径 2~3 mm 程度の小嚢胞が多数認められた。肝；肝外胆管拡張所見あり

心エコー：心収縮不良，心筋の著明な肥厚あり。僧帽弁逸脱，大動脈弁逆流などの心内奇形を認めず。EF 39%，LVIDd 28.6 mm，IVSd 6.8 mm

退院前検査：血漿レニン活性 46.8 ng/ml/hr，アルドステロン 16.1 ng/dl

経過：画像所見からは ARPKD と鑑別が困難であったが，家族歴や胎児エコーで羊水過少所見を認めていないこと，生後の呼吸障害を認めないことから ADPKD と診断した。入院時，多呼吸，哺乳力低下，心不全を認めた。高血圧に対しニフェジピンを頓用するとともにリシノプリルを開始，その後アムロジピン，フロセミドを併用した。徐々に血圧は低下し，入院 10 日目には 110～120/70～80 mmHg となった。心不全症状は速やかに改善し，心エコー上も入院 15 日目で EF 68% と改善した。しかし心筋肥厚は残存した。その後血圧は 90～100/40～50 mmHg と安定し，生後 3 カ月に退院した。

考 察

ADPKD の新生児例の報告は少ない。新生児の腹部腫瘍の報告に関して Perlman, Museles らは，腹部筋肉がまだ低緊張である生後 48 時間までに丹念な診察を行うと，両側性・片側性を含めて約 0.5% の頻度で renal anomaly が見つかること述べている。両報告を併せると，21,000 例のうち無形成・低形成が 32 例 (0.15%)，馬蹄腎が 29 例 (0.14%)，水腎症は 7 例 (0.03%)，多嚢腎は 6 例 (0.03%)，多発性嚢胞腎 (PKD) は 2 例 (0.01%) であった。そのほかでは，重複尿管，Wilms 腫瘍，両側腫大腎などが報告されていた^{2,3)}。また，Mir らの 16 歳未満の剖検に関する報告では，6,521 剖検例のうち 136 例 (2.1%) が腎嚢胞を有し，うち異形成腎は約 47%，ARPKD は 11%，ADPKD は 1 例で 1% であった⁴⁾。ADPKD の発症については，その約 80% は 16 番染色体上の遺伝子 *PKD1* (16p13.3) の異常により発症し，15～20% は 4 番染色体上の遺伝子 *PKD2* (4q13-23) の異常による。少数例であるがこれ以外の遺伝子異常により発症する例もある⁵⁻⁷⁾。また，同様に両側腎に多発性嚢胞を呈し鑑別疾患にあがる ARPKD は，その多くが新生児期から乳児期に腎不全を呈する疾患であり，6 番染色体上の遺伝子 *PKHD1* (6p21-cen) の異常により発症する^{8,9)}。出生 10,000 人に 1 人の頻度である。嚢胞は径 1～2 mm で，画像所見上では明らかな嚢胞として捉えられないのが特徴とされる¹⁰⁾。新生児期に発症する例は Potter 症候群を呈し，羊水過少，肺低形成による呼吸不全，急性腎不全によ

り死亡に至ることも多い。新生児期を乗り越えた症例では，幼少時期にかけて腎不全が進行し最終的には ESRD に至る。

新生児期発症の重症 ADPKD と ARPKD は鑑別が困難である。AD の家族歴があれば診断可能な場合も多いが，画像上嚢胞が明らかでないことも多く，皮質表層の小嚢胞が特徴ともされるが，AR でもエコー，MRI などの画像上嚢胞が認められる場合もある。

病理学的には ADPKD では，その嚢胞形成が糸球体上皮や内皮の未分化・未成熟が関与するとされ，糸球体から集合管まで，いずれの部位が嚢胞の発生場所となってもよいと考えられる¹¹⁾。また，Bernstein らの報告では，乳児期から幼児期発症の ADPKD では約 50% が glomerulocyst を呈するとされている^{12,13)}。本症例 1 では glomerulocystic disease (GCD) の所見を呈した。それに対して ARPKD では，典型的には集合管を起源とした紡錘状の拡張が認められる。以上から，両者の鑑別には肝組織も含めた病理学的・遺伝子学的検索でないと困難であることも多いと考える。

GCD は 3 つのカテゴリーに分類され，1 つめは sporadic なもの，nonsyndromal heritable のものであるが，ADPKD はここに分類される。次に，heritable malformation syndromes (例：tuberous sclerosis, orofaciocigital syndrome, Jeune syndrome, nephronophthisis, Zellweger syndrome, trisomy 13 など) である。最後に dysplastic kidneys に伴うものに分類される¹⁴⁾。

胎児期あるいは乳児期に診断された ADPKD は幅広い臨床症状を呈するが，新生児症例の報告では cyst がみられても少数で，重症例の報告は少ない。一方，Edwards らの自験例を含む胎内あるいは生後 1 カ月までに発症した 23 例の報告では，6 例が 1 カ月以内に死亡しており，原因は 4 例が呼吸障害，1 例が腎皮質壊死，不明が 1 例であった。胎児死亡は 6 例で，うち 4 例 (双胎 2 組) が中絶であった。1 カ月以降の死亡は，生後 5 週に腎不全による例，生後 3 カ月に尿毒症による例が報告されている。6 例が生存しており，うち 2 例で高血圧の記載がある¹⁵⁾。また，Fick らの生後 1 年以内に発症した 8 家族 11 例の報告では，腎腫大は 11 例中 7 例で認められている。周産期死亡はなく，中絶した 1 例を除いて 10 例が生存中である。この報告は最大で 15 歳まで経過観察されており，10 例中 9 例で高血圧を認めている。2 例が末期腎不全からそれぞれ 4 歳，3 歳半で腎移植が行われている。残りの 8 例中 6 例では腎機能は正常であると報告されている¹⁶⁾。

今回のわれわれの報告では、2例とも新生時期から両側の腎腫大を呈し著明な高血圧を認めた。1例では高血圧による心不全をきたしており、降圧治療により速やかな心不全の改善を得られた。

以上のように、早期発症型の ADPKD については、新生児期から高血圧、心不全、腎不全をきたす可能性があるため、早期診断、早期治療が重要である。

したがって、ADPKD の家族歴を認める際にはスクリーニングが重要となる。Lieske ら、Hodgkinson ら、Grantham らの報告には、ADPKD の患者および家族(18歳以上)への調査では、無症状者へのスクリーニングの功罪について記載されている。利点として、PKD が発見されなかった際の安心感や、診断された際に治療可能な合併症や将来の家族計画に対して早期対応が可能な点があげられている。弊害点としては、就職や医療・生命保険への加入が困難になること、本人の不安やスクリーニング自体のコストがあげられている¹⁷⁻¹⁹⁾。Grantham らは、ADPKD 発症のリスクのある無症状者のほとんどはスクリーニング検査を受けることを選択しないと述べている。そして、このような人々に対して一般診察と血圧測定、検尿のみを行うことを勧めている¹⁹⁾。

その国々で医療保険制度や医療費負担の体制といった背景は異なるが、新生児期から重篤な症状を示す症例が存在することを考えれば、少なくとも血圧測定や検尿検査といったスクリーニングは不可欠であると考えられる。

本疾患は常染色体優性遺伝疾患であり、患者本人のみならず将来の家族計画にも影響を及ぼす。ADPKD 患者・家族に対して包括的なバックアップ体制が重要である。スクリーニングを行うだけではその後のフォローがなおざりにされやすく、ADPKD 患者および家族全体をバックアップするために、内科、産科、新生児科、小児科、遺伝科やソーシャルワーカー、カウンセラーといった多方面にわたる協力体制が重要であろう。

結 語

早期発症の ADPKD は臨床症状や疾患の重症度が幅広く、早期に腎不全に至る症例や、新生児期から心不全をきたすほどの著明な高血圧を認める症例も存在する。

早期診断、早期治療が重要であり ADPKD の家族歴を認める場合には、積極的に診察、血圧測定も含めたスクリーニングを行うとともに、遺伝カウンセリングなども含めた医療支援、社会支援を行うことが重要である。

文 献

1. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, Kurokawa K. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998 ; 80 : 421-427.
2. Museles M, Gaudry CL, Bason WM. Renal anomalies in the newborn found by deep palpation. *Pediatrics* 1971 ; 47 : 97-100.
3. Perlman M, Williams J. Detection of renal anomalies by abdominal palpation in newborn infants. *Br Med J* 1976 ; 2347-2349.
4. Mir S, Rapola J, Koskimies O. Renal cysts in pediatric autopsy material. *Nephron* 1983 ; 33 : 189-195.
5. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1560-1567.
6. Romeo G, Devoto M, Costa G, Roncuzzi L, Catizone L, Zucchelli P, Germino GG, Keith T, Weatherall DJ, Reeder ST. A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1988 ; 2(8601) : 8-11.
7. Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995 ; 25 : 733-736.
8. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, Bergmann C, Senderek J, Esquivel E, Zeltner R, Rudnik-Schoneborn S, Mrug M, Sweeney W, Avner ED, Zerres K, Guay-Woodford LM, Somlo S, Germino GG. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70(5) : 1305-1317.
9. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milliner DS, Torres VE, Harris PC. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 259-269.
10. Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD, Avner ED, Germino GG, Guillot AP, Herrin J, Holleman R, Irons DA, Primack W. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12 : implication for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 1101-1107.
11. Anthony Risdon R, Adrian S. Woolf. Developmental defects and cystic disease. In : Charles Jennette J, Jean L Olson, Melvin M Schwartz, Silva Fred G (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed, Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 1175-1183.
12. Bernstein J. Glomerulocystic kidney disease—nosological considerations. *Pediat Nephrol* 1993 ; 7 : 464-470.
13. Landau D, Shalev H, Shulman H, Barki Y, Maor E, Zmora

- E. Oligohydramnion, renal failure and no pulmonary hypoplasia in glomerulocystic kidney disease. *Pediat Nephrol* 2000 ; 14 : 319-321.
14. Guay-Woodford LM, Galliani CA, Musulman-Mroczek E, Spear GS, Guillot AP, Bernstein J. Diffuse renal cystic disease in children : morphologic and genetic correlations. *Pediat Nephrol* 1998 ; 12 : 173-182.
 15. Edwards OP, Baldinger S. Prenatal onset of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology* 1989 ; 34 : 265-270.
 16. Fick GM, Johnson AM, Strain JD, Kimberling WJ, Kumar S, Manco-Johnson ML, Duley IT, Gabow PA. Characteristics of very early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1863-1870.
 17. Lieske JC, Toback FG. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1442-1450.
 18. Hodgkinson KA, Kerzin-Storarr L, Watters EA, Harris R. Adult polycystic kidney disease : knowledge, experience, and attitudes to prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1990 ; 27 : 552-558.
 19. Grantham JJ, Nair V, Winklhofer F. Cystic diseases of the kidney. In : Brenner BM (ed) *The Kidney* 6th ed, Philadelphia : WB Saunders, 2000 : 1699-1710.