

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

ADPKD における早期診断—早期治療への道筋

Early diagnosis in ADPKD : toward early treatment

望月 俊雄

Toshio MOCHIZUKI

はじめに

これまで常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は「根本的治療法のない遺伝性疾患」の一つとして捉えられ、また、さまざまな症状の多くが成人以降 (特に 30~40 歳代) に出現することから、無症状のうちに診断されることは少なかった。しかし、最近では健診や人間ドックで発見され、比較的早期から経過観察され、降圧治療などが適宜行われるようになっていく。さらに近年、原因遺伝子の発見、病態解析、モデル動物の作製、治療薬の開発といった基礎研究の進歩に伴い、臨床治験を含む臨床研究も行われており、早期治療を見据えた早期診断の必要性も提唱されている。

本稿では、ADPKD における早期診断の意義、今後の展望などにつき概説する。

成人 ADPKD の診断

ADPKD 患者の多くは 30~40 歳代まで無症状で経過する¹⁾。そのため、自覚的な初発症状 (腹痛・腰背部痛、肉眼的血尿、腹部膨満感、腹部腫瘤触知、尿路感染症、尿路結石など) よりも、高血圧や検尿異常などの他覚的所見や健診・人間ドックでの超音波検査、さらに家族歴があるために行ったスクリーニングなどの結果により医療機関を受診し診断に至ることが多くなってきた。診断年齢は 30 歳代、40 歳代が多く、30 歳以前に診断されることは少ない。さらに、年齢が高いほど診断時にすでに高血圧、腎腫大、腎機能障害を伴っていることが多く、稀に腎機能障害や脳動脈瘤破裂などの腎外症状のために初めて診断されることも

ある。

小児・若年者 ADPKD の診断

小児期に高血圧、蛋白尿、腎機能障害などが出現することもある²⁾。なかには新生児期に発症し、重篤な場合もある。家族歴がない場合は常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD) を含めた若年発症の嚢胞性腎疾患との鑑別がときに問題となるが、小児においても、ADPKD の典型的な画像所見を示す場合には診断は容易である。しかし、ADPKD のほとんどは成人で診断されることが多く、小児において実際にどこまで診断が可能なのかは明らかにされていなかった。最近、親が ADPKD 患者である 15 歳以下の子供 420 例について超音波検査を施行したところ、181 例 (43%) に両側性の腎嚢胞を認めたとの報告がある (図 1)³⁾。患者の子供のうち半分が遺伝子変異を受け継いでいるとすると、そのうちの 86% がすでに 15 歳で診断され、残り 14% のみが PKD 遺伝子変異を持ちながら、超音波検査では有意に嚢胞を検出できていないことになる。この結果から考えると、さらに CT や MRI を施行することにより、15 歳までに多くの患児の診断が可能であることが推察される。しかし、有効な根本的治療法がない現時点では、小児ならびに若年者に対する診断を積極的に行う根拠は少なく、一般的には推奨されていないのが現状である。

ADPKD における早期診断の方法

1. 画像診断

患者の多くは、約 1 cm 大の嚢胞を同定できる超音波検査で診断される。超音波検査よりも感度が高い CT では約

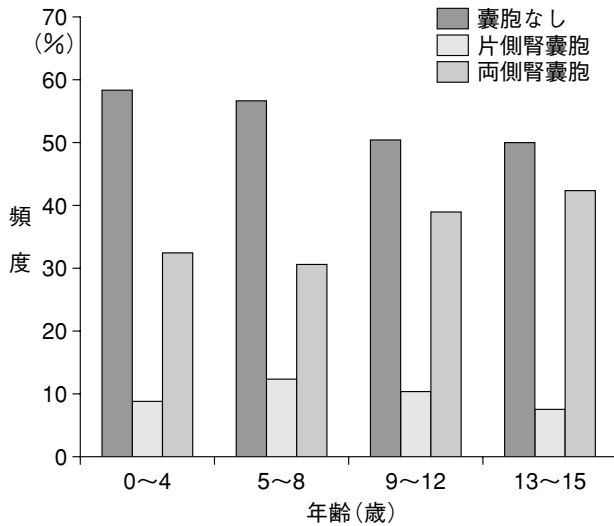


図1 親がADPKD患者である子供における年齢と超音波検査による腎嚢胞検出頻度

年齢別の超音波検査による腎嚢胞検出頻度を示す。年齢が上がるほど両側性腎嚢胞の頻度が増加する。約50%は遺伝子変異を有していないことを考慮すると、かなり高い確率で検出されていることがわかる。

(文献3より引用, 一部改変)

0.5 cm 大の嚢胞も検出可能である。さらにMRIではそれ以下の嚢胞も検出が可能であり、除外診断を行うにはMRIが推奨される。上記の報告のように超音波検査で15歳の86%が診断可能なら、MRIを用いることによりさらに診断確率が高まることが推察される。

2. 遺伝子診断

ADPKDでは原因遺伝子である*PKD1*, *PKD2*の遺伝子診断は技術的には可能である。現在の遺伝子診断方法では、91%で遺伝子変異を検出するが、そのうち確定的な遺伝子変異は65%で、残りの26%は不確定な変異であった⁴⁾。ただ遺伝子の大きさや構造から解析は容易ではなく、費用や時間もかかるため、一般的にADPKDの診断を目的とした遺伝子検査は行われず。しかし今後、根本的治療法が確立されたときには遺伝子診断の需要が高まってくることが予想される^{5,6)}。また、遺伝子診断は腎移植のドナー選択などのための除外診断に有用性が期待されている。多くの場合、ADPKDの診断は超音波検査などの画像診断で確定されるが、若年で嚢胞が認められなくても40歳までは除外診断はできない⁵⁾。遺伝子診断はその際の除外診断に有用となる。すでに診断されている患者の遺伝子変異が同定されていれば、患者の子供の診断あるいは除外診断は容易である。

ADPKD の早期診断を支持する新たな知見

1. 治療法の開発

原因遺伝子の発見以来、ADPKDにおける基礎研究の目覚ましい進歩に伴い、嚢胞形成を抑制することが期待される薬剤が登場してきた。なかでも注目されるのは、嚢胞形成の中心的役割を果たすサイクリックAMPの増加を抑制するバソプレシン受容体拮抗薬である。現在、3年間のグローバルな臨床試験が終了し解析されているところである⁷⁾。しかしながら、臨床経過が個人によって大きく異なる本疾患において、いずれの薬剤もいつから投与を開始していくべきなのか、一度大きくなった嚢胞を縮小させることができるのか、腎機能の改善もしくは維持が可能なのかなど、治療適応や治療開始時期についてはまだ明確ではない。ちなみに、バソプレシン受容体拮抗薬の臨床試験においては、腎機能がほぼ正常(Cockcroft & Gault式でクレアチニンクリアランス(Ccr) > 60 mL/分)で両腎容積(total kidney volume: TKV)が正常の約2倍以上(TKV > 750 mL)の患者が試験対象となった。この対象の多くは無症状で、健診あるいはスクリーニングにより診断された患者であることが推察される。バソプレシン受容体拮抗薬を投与した動物実験においては、より早期の薬剤投与が効果的であったとする報告⁸⁾もあり、上記のような患者が対象となるのであれば、今後は無症状の患者の早期診断が必要になる。

2. 詳細な臨床経過の解析による新たな知見

これまでは、ある程度進行したADPKD患者の臨床的な報告が中心だったが、近年MRIによるTKVの測定が行われるようになり、疾患の進行の指標になるかどうかも含めて詳細な臨床経過が解析されている^{9,10)}。

1) 成人ADPKD患者の臨床経過

18歳以上の成人ADPKD患者におけるTKVと臨床経過についての検討では、加齢とともに腎容積は増加し、腎容積の増加とともに腎機能低下が進行していくことが報告された^{9,10)}。腎機能が低下していない患者においても腎容積は病気の進行の一つの指標となることが示された。さらに、性差なく腎機能と相関関係があるとされる身長当たりのTKV(htTKV)を用いた報告では、htTKV 600 cc/m 以上の場合、8年で慢性腎臓病ステージ3(CKD3)への進行を予測する感度は74%、特異度は76%であった¹¹⁾。これらの情報は、早期診断により患者の病状把握を正確にし、結果的に患者の予後予測、特に腎機能低下や高血圧などにおける高リスク患者のスクリーニングにつながることを期待される。

2) 小児 ADPKD 患者の臨床経過

小児 ADPKD 患者において、嚢胞増大率は胎内で最も大きく(2,300%/年)、出生後はそれに比して非常に小さい(17%/年)という報告がある¹²⁾。この結果は、小児や若年者において大きな嚢胞を認める場合には、すでに胎内において嚢胞が存在し、それが大きくなったものと考えられることを示唆する。また、糸球体過剰濾過を示す小児 ADPKD 患者では、腎機能の低下速度ならびに腎容積の増大速度がより大きいことも報告されている¹³⁾。これらはいずれも早期治療を必要とする患者を選別するための指標になる。また、小児 ADPKD 患者 85 例(平均年齢 12.8 歳)の解析では、30 例(35%)が正常血圧(NBP)、27 例(32%)が境界血圧(BBP)、28 例(33%)が高血圧(HBP)であった¹⁴⁾。この 3 群において TKV と左室重量インデックス(left ventricular mass index: LVMI)を比較すると、TKV は NBP, BP 群に差はなく、HBP 群のみ有意に増大していた。また LVMI の比較では、NBP, BP 群の順に有意に増加していた。HBP 群ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor: ACEI)を用いたとしても、血圧コントロールも腎機能保護もできなかったが、BP 群では ACEI 治療により心血管疾患ならびに腎機能低下の進行を抑制できた¹⁵⁾。これらの結果から、降圧治療を必要とする患者においては、早期診断により適切な治療を行うことが推奨されている。

3. ADPKD 予後解析

ADPKD 患者 129 例(うち 99 例は末期腎不全)に対する Fick らの調査研究では、平均死亡年齢は 55 歳であり、末期腎不全の有無で差はなかった¹⁶⁾。死因の第 1 位は心血管疾患であり(36%)、その内訳は、心筋梗塞とうっ血性心不全がそれぞれ 37%であった。心血管疾患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%に冠動脈疾患が認められた。Rahman らの報告でも心血管疾患が死因の 46.6%を占めており¹⁷⁾、わが国でも、心筋梗塞を含めると心血管疾患による死亡が 27%と死因の第 1 位であった¹⁸⁾。さらに ADPKD 遺伝子型別に検討した予後解析によると、CKD3 への到達年齢は、PKD1 で 50 歳、PKD2 で 66 歳であり、ESRD 到達年齢は PKD1 で 53 歳、PKD2 で 70 歳であった¹⁹⁾。これまでの報告と同様、PKD1 において腎機能の低下、末期腎不全への到達年齢は早かった。それに比べて、高血圧治療を開始した年齢は PKD1 で 46 歳、PKD2 で 51 歳、死亡年齢は PKD1 で 67 歳、PKD2 で 71 歳であった。すなわち、PKD1 では PKD2 に比して早期に末期腎不全に至るものの、生命予後はそれほど変わらず、

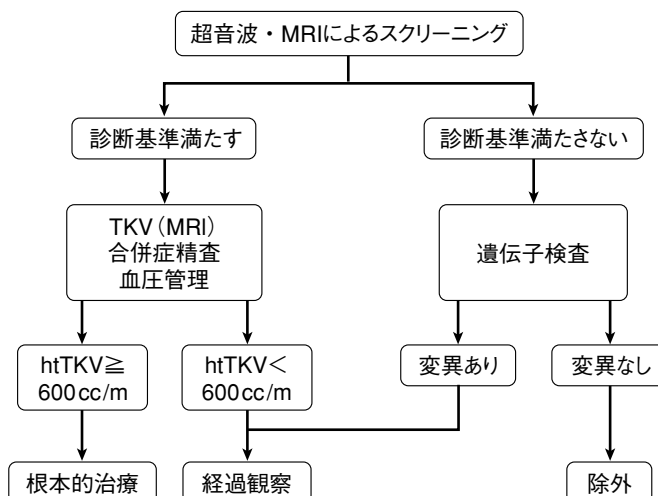


図 2 根本的治療法が確立されたときの早期診断のフローチャート(案)

根本的治療法の適応における htTKV の基準値は仮の値であり、適応基準そのものは今後検討されていくものと思われる。

TKV: total kidney volume, htTKV: 身長当たりの TKV(cc/m)

むしろ生命予後には高血圧や心血管疾患など他の要因が関与している可能性が示唆された。このように、ADPKD 患者における高血圧ならびに心血管疾患は生命予後を考えるうえで非常に重要であり、そのリスクを抱える可能性がある場合には早期診断による早期の治療介入の必要性が示唆される。

ADPKD における早期診断の展望

小児でも診断確率が高いこと、根本的治療法が開発されつつあること、ADPKD における臨床経過(小児も含めて)が明らかになってきたこと、生命予後にかかわる心血管疾患の予防となる高血圧を早期から治療できること、などを考慮すると、早期診断のメリットはあると考えられる。また、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の平均年齢は 35~45 歳であるが、その 2.5~10%は 20 歳未満であることを考えると、脳動脈瘤、くも膜下出血の家族歴のある家系では早期診断を考慮する対象となる²⁰⁾。さらに、早期診断により早期から血圧管理、腎容積ならびに腎機能のモニタリングを行い、根本的治療を適切な時期から開始することができればそのメリットは大きい。一方、小児・若年者で診断された場合の精神的・倫理的・社会的問題におけるデメリットもある。無症状の小児の診断では、本人ならびに親に対して精神的な影響を及ぼす。また 1992 年の報告では、28%の ADPKD 患者が一度は保険加入を断られている²¹⁾。

さらに、保険を失うことを恐れて 34% の患者が雇用者に、17% の患者が保険会社に ADPKD であることを告知していない。患者の予後だけを考えれば、患者が受け入れられる年齢で早期診断を行うのが理想であり、治療薬の開発と同時に、保険加入などの社会的問題も払拭されていくことが期待される。

最後に、根本的治療法が確立されたときの早期診断のフローチャート(案)を示す(図 2)。

おわりに

親が ADPKD 患者である子供の検査に関して統一した見解はなく、倫理的にもその判断は難しい。現時点では ADPKD に対する有効な治療法が確立されていないため、小児ならびに若年者に対するスクリーニング検査による診断は積極的には勧められていない。しかし、根本的治療法の開発の現況や小児を含めた ADPKD の臨床経過・予後などの詳細が明らかになってきたこと、生命予後にかかわる高血圧、心血管疾患の治療や予防が重要視されていること、などを考えると、精神的・倫理的・社会的な問題はあつもの、早期診断を考慮すべき時期なのかもしれない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Grantham JJ. Clinical practice : Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1477-1485.
- Sweenty WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 675-692.
- Reed B, Nobakht E, Dadgar S, Bekheirnia MR, Masoumi A, Belibi F, Yan XD, Cadnapaphornchai M, Schrier RW. Renal ultrasonographic evaluation in children at risk of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 50-56.
- Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Bennett WM, Meyers CM, Walker DL, Bae K, Zhang QJ, Thompson PA, Miller JP, Harris PC ; CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2143-2160.
- Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 140-152.
- Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 197-206.
- Torres VE, Meijer E, Bae KT, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang JJ, Czerwiec FS. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 692-699.
- Meijer E, Gansevoort RT, de Jong PE, van der Wal AM, Leonhard WN, de Krey SR, van den Born J, Mulder GM, van Goor H, Struck J, de Heer E, Peters DJ. Therapeutic potential of vasopressin V2 receptor antagonist in a mouse model for autosomal dominant polycystic kidney disease : optimal timing and dosing of the drug. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2445-2453.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP ; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2122-2130.
- Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease : the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 148-157.
- Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LH, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett WM, Grantham JJ. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 479-486.
- Grantham JJ, Cook LT, Wetzel LH, Cadnapaphornchai MA, Bae KT. Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 889-896.
- Helal I, Reed B, McFann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2439-2443.
- Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1192-1196.
- Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 820-829.
- Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2048-2056.
- Rahman E, Niaz FA, Al-Suwaidi A, Nahrir S, Bashir M, Rahman H, Hammad D. Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease : a single

- center study. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009 ; 20 : 806-810.
18. 東原英二. 多発性嚢胞腎の疫学. 東原英二(監) 多発性嚢胞腎の全て, 東京: インターメディカ, 2006 : 16-21.
 19. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease : a population and family-based cohort followed for 22 years. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 710-717.
 20. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, Gabow PA. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies : a prospective ten-year follow-up. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 1023-1028.
 21. Fick G, Johnson A, Gabow P. Health insurance and life insurance in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (Abstract). J Am Soc Nephrol 1992 ; 3 : 295.