

ARPKD の最近の知見

Recent information on ARPKD

中西 浩一

Koichi NAKANISHI

はじめに

常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD) は常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) と比較して頻度は少ないものの、一般に考えられるほど稀ではなく、生後早期に死亡する最重症例から年長児で発見される例まで多彩な臨床像を呈する。本邦の診療指針には ADPKD に加えて ARPKD の項目があり、最新版の「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2017」が刊行されている¹⁾。

ARPKD は *PKHD1* の遺伝子バリエーションにより発症する。その遺伝子産物はフィブロシスチンまたはポリダクチンと呼ばれ、細胞膜を1回貫通するレセプター様蛋白と推定される²⁾。

近年の次世代シーケンサーの普及により、これまで考えられていたよりも軽症の ARPKD が相当数存在することが明らかになってきた。したがって、ARPKD は成人においても線維嚢胞性肝腎疾患において考慮すべき鑑別疾患である³⁾。さらに、多数の遺伝子を同時に検索することが可能となり、ARPKD 類似の臨床像を呈する症例の原因遺伝子が多数存在することも明らかになっている。

このような状況下で、2017年に臨床的に ARPKD を呈する4家系7症例において *DZIP1L* 遺伝子変異が同定され、第2の ARPKD の原因遺伝子として報告された⁴⁾。本遺伝子も線毛関連遺伝子であり病態を考えるうえで興味深い。本遺伝子のみを ARPKD の新たな原因遺伝子とするには議論のあるところであり、更なる症例の蓄積が必要である⁵⁾。

疫学

死産、軽症例の把握は困難で、ARPKD の正確な頻度は不明である。文献から推定される頻度は、10,000 ~ 40,000 人に1人である^{2,6~9)}。典型的な常染色体劣性型遺伝形式を示し、男女差はない。同胞が本疾患であった場合、次子が本疾患である確率は4分の1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3分の2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⁹⁾。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、黒人やその他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。

診断

現在、国際的によく使用されている診断基準を表1に示す。

表1 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. 皮髄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) 両親に腎嚢胞を認めない、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2を翻訳して引用)

す²⁾。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²⁾。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。実際には超音波所見と、同胞の本疾患既往が重要である。

ARPKDの徴候が超音波検査で妊娠第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²⁾。本疾患の嚢胞は通常小さく、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。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、いわゆる嚢胞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。ARPKDとADPKDの鑑別ポイントを表2に示す。

診断に遺伝子解析は必須ではないが、診断が困難な症例では有用である¹⁾。さらに、出生前診断や着床前診断の実施においては不可欠である¹⁾。

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	
無菌性膿尿	
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	
腎外嚢胞	
脳動脈瘤	
無症候性経過	
片側腎嚢胞	
血尿	
尿路感染症	

(文献2を翻訳して引用)

病 理

ARPKDでは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²⁾。集合管上皮細胞は過形成を示し、異形成はない。胎生早期に一過性に近位尿管に嚢胞を認めるが、生後は確認できなくなる²⁾。

ARPKDの肝病変は胆管の異形成と肝内門脈周囲の線維化を特徴とする。ARPKDに合併する肝病変は単独では先天性肝線維症(congenital hepatic fibrosis: CHF)であり, ductal plate malformation(DPM)の組織像を伴う²⁾。CHFはARPKDに特異的なものではなく、種々の疾患において見られる。*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。

ADPKDの肝嚢胞もARPKDと同様にDPMによるが、発生部位がARPKDと比較して胆管のより末梢である。肝嚢胞の病態からみたARPKDとADPKDの位置づけを表3に示す¹⁰⁾。

臨床経過

重症肺低形成を伴う患児は出生直後に死亡する(Potter

表3 肝嚢胞の病態からみたARPKDとADPKDの位置づけ

PCLD(多発性肝嚢胞)	ADPLD(常染色体優性多発性肝疾患)		肝線維性多嚢胞性疾患	肝胆道線維性多嚢胞性疾患
	ADPKD(多発性嚢胞腎)			
ARPKD(常染色体劣性多発性嚢胞腎)	同一疾患			
CHF(先天性肝線維症)				
Caroli病				
胆管性微小過誤腫(von Meyenburg complexes)				
総胆管嚢腫				

(文献10より引用)

症候群)。胎児超音波検査により 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。人工換気を含む集中治療を要する。腎機能が廃絶している場合は両あるいは片腎摘ととも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えない。一方、乳児期およびそれ以降、腎の拡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⁹⁾。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うる合併症の一つであり、生後数週の患児の報告もある²⁾。肝線維症の管理は関連専門医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嚢胞様に見えることがあるが、先述の通り ADPKD に見られる肝嚢胞とは発生する胆管の部位が異なる。

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、うっ血性心疾患へ進行しうる。

ARPKD 患者においては一過性の低ナトリウム血症をしばしば認める。生後 3 カ月以内に多いとの報告がある。腎不全発症前にも認め、塩類喪失によるものではなく、尿の希釈能の低下によるものと考えられている¹¹⁾。ARPKD における発達遅延の原因は不明であるが、肺低形成に伴う呼吸障害や腎不全によるものと考えられる²⁾。

治 療

疾患特異的治療は確立されておらず、個々の症例に応じた支持・対症療法が中心となる。腎および肝病変の表現型と進行度は多様なため、個々の患者における腎機能障害の進行度、および肝合併症の病態に応じた治療計画を立てる必要がある。小児、特に乳幼児の末期腎不全管理が必要な

ことが多く、しばしば困難である。末期腎不全の症例では、可能であれば早期の腎移植が望ましい。必要により肝移植または肝腎同時移植が適応となるが、限られた施設でしか実施できない。

高血圧の治療が重要で、ACEI 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。

肝線維症による食道静脈瘤を認める症例では、内視鏡的食道静脈瘤結紮術の適応となる場合がある。

ARPKD における腎移植・肝移植

わが国の小児(20 歳未満)腎移植についての報告では、1992 年から 2004 年までに腎移植が実施された 1,020 例中 24 例(2.4%)が PKD により腎移植を受けたとされている¹²⁾。ARPKD 全体における腎移植施行率は不明である。わが国の肝移植症例登録の報告では、1992 年から 2001 年末までの小児(18 歳未満)1,005 例中 PKD あるいは CHF の分類項目はなく、他の分類に紛れている可能性はあるものの、少なくとも腎移植数を超えることはないと考えられる¹³⁾。国内外の報告とも生後早期に死亡する症例は把握しきれず、ARPKD 全体における移植の頻度を知ることは困難である。

ARPKD においても他の原因による末期腎不全と同様、腎移植は小児における最善の治療法である。一方、ARPKD の肝病変は CHF 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、肝移植が考慮される²⁾。肝腎の同一生体ドナーからの連続移植や同時移植の報告がある¹⁴⁾。

出生直後を乗り切り腎移植を受けた患者においては、生命予後を規定する肝合併症に注目する必要がある¹⁵⁾。北米 NAPRTCS レジストリーのデータによると、1987~2001 年に腎移植を受けた 203 例の PKD(小児であるので大部分が ARPKD と推測される)と 7,044 例の PKD 以外の症例において、全体の移植腎生着率と生存率に差がない。また、急性拒絶発症率と初回拒絶までの時間にも差はない。しかし、ARPKD の死亡例の内 9 例(64%)は敗血症により死亡しており、肝線維症と上行性胆管炎に伴う敗血症リスクの増加が関与している可能性がある¹⁵⁾。早期の肝移植がこのような状況を改善するかどうかは今後の課題である。

1972~1998 年にミネソタ大学で腎移植を受けた肝合併症を伴う ARPKD 患者 14 例における報告では、移植後 1 年と

5年の生存率はそれぞれ93%と86%であった¹⁶⁾。観察期間(平均14.5年)内で5例(36%)が死亡しており、その内4例はCHFに関連する死亡であった。したがって、全体としてCHFに関連する死亡は4/14(29%)であった。移植後1年と5年の移植腎生着率はそれぞれ87%と70%であった。

予 後

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が、今なお予後の評価は困難である。Royらは生後1カ月間生存した症例について、生後1年の腎生存率が86%、15年で67%と報告している¹⁷⁾。北米における1990年以降に出生した153例の検討では、生後1カ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⁹⁾。予後因子の解析結果によると、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。

おわりに

ARPKDは軽症例も多数存在し、いかなる年齢で診断されてもおかしくない。遺伝子解析技術の普及により多くの症例が確定診断されるようになり、ARPKDの知見が深まることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン2017. <https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0198/G0001007> (accessed 2019-08-01)
- Sweeney WE, Gunay-Aygun M, Patil A, Avner ED. Childhood polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL (eds) *Pediatric Nephrology*, 7th edition. Heidelberg: Springer, 2016: 1103-1153.
- Burgmaier K, Kilian S, Bammens B, Benzing T, Billing H, Büscher A, Galiano M, Grundmann F, Klaus G, Mekahli D, Michel-Calemard L, Milosevski-Lomic G, Ranchin B, Sauerstein K, Schaefer S, Shroff R, Sterenborg R, Verbeek S, Weber LT, Wicher D, Wühl E, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC. Clinical courses and complications of young adults with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Sci Rep* 2019; 9: 7919.
- Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, Ortiz-Brüchle N, Hilger N, Metzis V, Hiersche M, Tay SY, Tunningley R, Vij S, Courtney AD, Whittle B, Wühl E, Vester U, Hartleben B, Neuber S, Frank V, Little MH, Epting D, Papat
- nasiau P, Perkins AC, Wright GD, Hunziker W, Gee HY, Otto EA, Zerres K, Hildebrandt F, Roy S, Wicking C, Bergmann C. Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2017; 49: 1025-1034.
- Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. 2001 Jul 19 [updated 2019 Feb 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A(eds) *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2019 Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>
- Zerres K, Mücher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkilä P, Rapola J, Salonen R, Germino GG, Onuchic L, Somlo S, Avner ED, Harman LA, Stockwin JM, Guay-Woodford LM. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998; 76: 137-144.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mücher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med* 1998; 76: 303-309.
- Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20: 837-855.
- Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003; 111: 1072-1080.
- 多発性肝嚢胞診療ガイドライン. <http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/ge-surg/> (accessed 2019-08-01)
- Kaplan BS, Fay J, Shah V, Dillon MJ, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 43-49.
- 宍戸清一郎, 相川 厚, 大島伸一, 高橋公太, 長谷川 昭, 服部元史, 吉村了勇. 本邦における小児腎移植の現況と長期成績. *移植* 2007; 42: 347-353.
- 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2002; 37: 245-251.
- Nakamura M, Fuchinoue S, Nakajima I, Kitajima K, Tojimbara T, Takasaki K, Shiraga H, Ito K, Tanaka K, Agishi T. Three cases of sequential liver-kidney transplantation from living-related donors. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 166-168.
- Davis ID, Ho M, Hupertz V, Avner ED. Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: the impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatric Transplantation* 2003; 7: 364-369.
- Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp HL, Matas AJ, Chavers BM. Morbidity from congenital hepatic fibrosis after renal transplantation for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Transplant* 2002; 2: 360-365.
- Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 302-306.