

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

監修：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

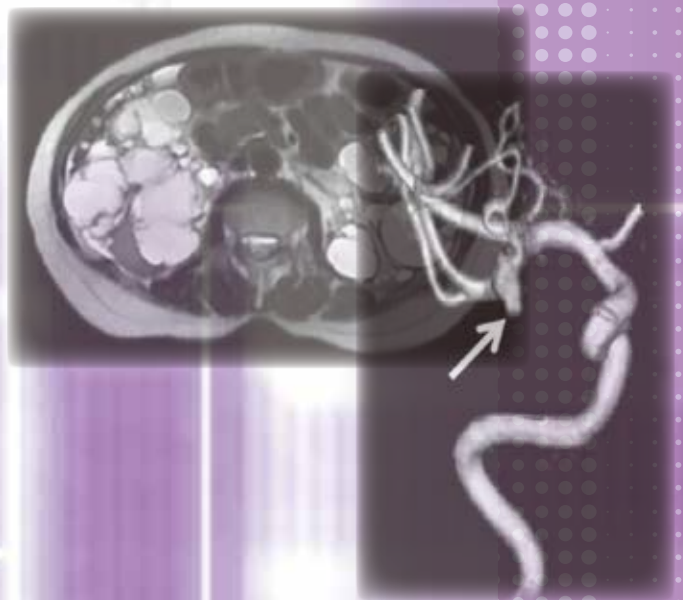
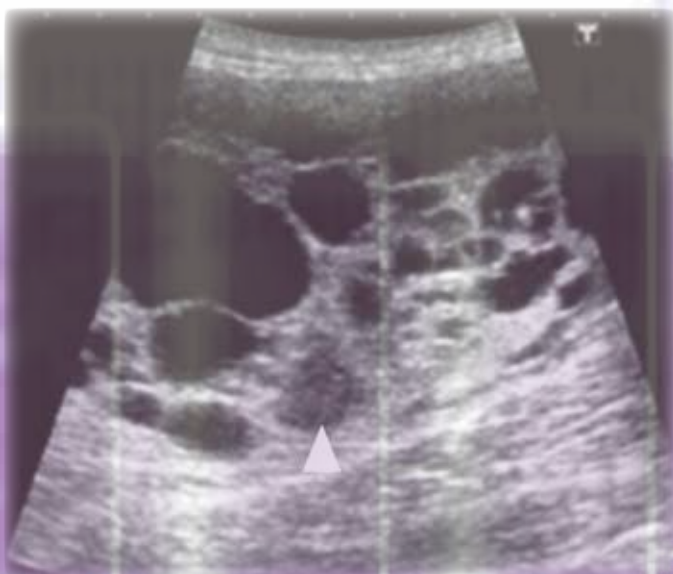
編集：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
難治性腎疾患に関する調査研究班

● Nephrotic Syndrome

● IgA

● PKD

● RPGN



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



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 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 丸山 彰一 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 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科

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 作成分科会

委員長 望月 俊雄 東京女子医科大学腎臓内科
委員 武藤 智 帝京大学泌尿器科
西尾 妙織 北海道大学免疫・代謝内科学分野
河野 春奈 順天堂大学泌尿器科学
片岡 浩史 東京女子医科大学腎臓内科
中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科学講座
金子 佳賢 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
石川 英二 三重大学腎臓内科

査読学会 (2014 年版)

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

委員長 要 伸也 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科
委員 廣村 桂樹 群馬大学腎臓・リウマチ科
白井 丈一 筑波大学腎臓内科
尾田 高志 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科
佐田 憲映 岡山大学リウマチ・膠原病内科

はじめに

本ガイドラインは、平成 26～28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎疾患に関する調査研究」の一環として、エビデンスに基づく多発性嚢胞腎診療ガイドライン 2014 年の改訂版として作成された。先行研究班（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」平成 23～25 年度、松尾清一班長、木村健二郎分科会長）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嚢胞腎の 4 疾患について、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した。一方、腎臓病に関する診療ガイドラインは、日本腎臓学会から 2009 年および 2013 年に“エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン”が出版されており、その内容に一部重複（および非整合）が見られていた。そこで、日本腎臓学会から出版された「CKD 診療ガイドライン 2014」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嚢胞腎の 4 疾患と、本研究班の 4 疾患の担当者を共通として整合性が図られた。

発表以降 3 年となる今回の改訂では、疾患によっては新たな CQ を採用し、前回以降に得られた新たなエビデンスを導入し、アップデートを行った。その際、内容を客観的に見直すことを意図し、各疾患の担当者を変更した。また各疾患の疫学的な記載は、日本腎臓学会および本研究班の腎疾患レジストリーから得られたデータを取り入れて改訂した。結果的に基本的な構成やテキスト部分の大幅な変更はないが、最近 3 年間の各疾患における研究の進歩を取り入れ、利用者に有用な情報を提供するものにできたと考えている。

本ガイドラインは主に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考える。作成にご協力いただいた皆様に深く感謝するとともに、本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、各疾患の患者の予後が改善されることを願う。

2017 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 丸山彰一

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 成田一衛

岡田浩一

目 次

前文	vii
CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ	x
I ADPKD：疾患概念・定義	1
疾患概念・定義（病因・病態生理）	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) 急性疼痛	22
2) 慢性疼痛	22
3) 肉眼的血尿	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)	トルバプタン	34
CQ 4	ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか？	34
5)	腎嚢胞穿刺吸引療法	37
CQ 5	腎嚢胞穿刺吸引療法は ADPKD に推奨されるか？	37
2	合併症とその対策	40
1)	脳動脈瘤	40
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？	40
CQ 7	スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して外科的治療は推奨されるか？	42
2)	嚢胞感染	44
CQ 8	ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？	44
CQ 9	難治性嚢胞感染に対してドレナージは推奨されるか？	46
3)	嚢胞出血 / 血尿	48
CQ 10	トラネキサム酸は ADPKD の嚢胞出血に対して推奨されるか？	48
4)	腎臓痛	49
CQ 11	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は ADPKD の腎臓痛に対して推奨されるか？	49
5)	尿路結石	51
CQ 12	薬物療法は ADPKD の尿路結石予防のために推奨されるか？	51
6)	心臓合併症 (心臓弁膜症を含む)	52
CQ 13	ADPKD に対する心臓弁膜症スクリーニングは推奨されるか？	52
7)	合併症に対する特殊治療	55
CQ 14	腫大した多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓療法は、腎容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？	55
CQ 15	腫大した多発性肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法は、肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？	57
CQ 16	腫大した多発性肝嚢胞に対する外科的治療 (ドレナージ術, 開窓術・部分切除術, 移植術) は肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？	58
3	末期腎不全に対する治療	61
1)	腹膜透析	61
CQ 17	腹膜透析は ADPKD に対する腎代替療法の選択肢の 1 つとして推奨されるか？	61
2)	腎移植	63
CQ 18	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？	63

V ADPKD : 疾患概念・定義

65

疾患概念・定義 (病因・病態生理)	65
-------------------	----

VI ARP KD : 診断	67
1 診断 (症候学・症状・検査所見).....	67
2 出生前診断.....	70
VII ARP KD : 疫学・予後	71
疫学・予後 (発生率・有病率・治療成績).....	71
VIII ARP KD : 治療	73
治療に関する CQ.....	73
CQ 19 腹膜透析は ARP KD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか?.....	73
CQ 20 腎肝単独あるいは両方の移植は ARP KD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか?.....	74
CQ 21 降圧療法は ARP KD の生命予後改善のために推奨されるか?.....	75
CQ 22 遺伝子解析は ARP KD の管理において推奨されるか?.....	76
索引.....	79

前 文

多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2017 作成小委員会
責任者 望月俊雄

1. 本ガイドライン作成の背景

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)は最も多い遺伝性腎疾患であり、70 歳までに約半数が末期腎不全に至る。両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、さらに高血圧や、肝嚢胞、脳動脈瘤などを合併する。末期腎不全に至る前でも嚢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嚢胞腎(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「多発性嚢胞腎診療指針」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、ついで 2002 年にその一部が修正された「常染色体優性多発性嚢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。しかしその後嚢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「多発性嚢胞腎診療指針」を作成した。さらに 2014 年、Minds のガイドライン作成指針に沿って、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目的として、clinical questions(CQ)方式を採用した「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」の作成が行われ、発刊に至った。

今回、上記ガイドラインの改訂版として、4 つの新たな CQ を加え、また 2 つの既存の CQ に対して文献的 Update を加えることを主たる目的として、「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」を発刊することとなった。

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嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン」は、多発性嚢胞腎(PKD)の診断と治療に携わる医師の診療指針となることを目的に作成された。腎臓専門医を主な対象として想定して作成したが、非専門医の日常診療にも役立つような情報を網羅した。

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、実臨床でのさまざまな疑問(CQ: clinical question)を提示し、その疑問に回答する形式でステートメントが記載されている。各ステートメントには推奨の強さとそれを裏付けるエビデンスの強さが明記されているが、これは後述するように Minds の「診療ガイドライン作成マニュアル」に準拠した形をとっており、実践的治療の現場での意思決定に役立つように工夫されている。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「多発性嚢胞腎診療指針」を併用することで、嚢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、可能な限り現実的で標準的な考え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いない。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。この点を明記しておく。

3. 本ガイドラインが対象とする患者

すべての多発性嚢胞腎を対象とした。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・予後(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

前ガイドライン(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)の Update 改訂との位置づけであり、新規の CQ は4つに絞り(CQ9, CQ11, CQ16, CQ22)、4つの既存 CQ(CQ1, CQ2, CQ4, CQ13)のエビデンスの追加と、その結果として必要に応じた推奨の変更を行った。さらに既存の CQ も含めてすべての CQ に対して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を改訂した。なお、前回のガイドラインとは推奨グレードのつけ方が代わり、新しい Minds マニュアル(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 公益財団法人日本医療機能評価機構)に沿って、GRADE に準拠したものとなっている(詳細は6.を参照)。

新規あるいは改訂 CQ における文献検索は、原則として2015年12月までとした。加えて、検索漏れが少なからず発生するため、ハンド・サーチでも必要な論文を選択した。

2017年3月に、指定査読者に査読を依頼した。同

時に、日本腎臓学会会員からも広くパブリック・コメントを求めた。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正し最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリック・コメントに対する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインの内容は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」の第12章(多発性嚢胞腎)および「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」と連動している。

今回、構造化抄録は作成していない。

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

各 CQ に対して収集し得たすべての研究報告をアウトカム・研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたエビデンス総体を、臨床経験の豊富なワーキング・グループ委員が複数名以上で評価し、そのエビデンスレベルを A・B・C・D の4段階で評価した。その基準は以下の通りである。

A(強)：効果の推定値に強く確信がある。

B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある。

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である。

D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない。

さらに、益と害のバランス、保険適用やコスト、実地臨床上的エビデンス・プラクティスギャップなどを総合的に判断し、推奨の強さを複数名で決定した。推奨の強さは「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する(提案する)とし、エビデンス・レベルや臨床実態の観点から、明確な推奨がどうしても不適切・不可能であると判断した場合には「(推奨)なし」とした。

7. 主たる改訂点

1) 新規 CQ とそれに対する推奨文・解説の作成

CQ9 難治性嚢胞感染に対してドレナージは推奨されるか?

CQ11 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は ADPKD の腎臓痛に対して推奨されるか?

CQ16 腫大した多発性肝嚢胞に対する外科的治

療(ドレナージ術, 開窓術・部分切除術, 移植術)は肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか?

CQ22 遺伝子解析は ARPKD の管理において推奨されるか?

2) 既存 CQ の改訂(エビデンスの追加ならびに推奨の変更)

CQ1 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?

CQ2 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?

CQ4 ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか?

CQ13 ADPKD に対する心臓弁膜症スクリーニングは推奨されるか?

3) CQ 文章の改訂

CQ7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して外科的治療は推奨されるか?

CQ13 ADPKD に対する心臓弁膜症スクリーニングは推奨されるか?

CQ14 腫大した多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓療法は腎容積縮小を目的とした治療として推奨されるか?

CQ15 腫大した多発性肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法は肝容積縮小を目的とした治療と

して推奨されるか?

CQ16 腫大した多発性肝嚢胞に対する外科的治療(ドレナージ術, 開窓術・部分切除術, 移植術)は肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか?

CQ17 腹膜透析は ADPKD に対する腎代替療法の選択肢の1つとして推奨されるか?

4) すべてのCQに対する推奨グレードの改訂(GRADEに準拠)

5) ADPKD アルゴリズムの改訂(6 ページ)

8. 資金源と利益相反

本ガイドラインの作成のための資金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(代表 松尾清一, 丸山彰一)」班(平成26~28年度)が負担した。主に各作成委員が使用する「文献管理ソフト」や「診療ガイドラインに関する書籍」等に使用された。費用削減のため、多くの会議は学会期間中などに限定した。本ガイドラインの作成委員には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)から学会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、日本腎臓学会で管理している。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、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、学会員に公開しそのパブリック・コメントを参考にして推敲を進めた。

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 2C 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，降圧療法の実施を提案する。

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 2D 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，結果として嚢胞形成・進展を抑制することが期待されるため，2.5～4 L の飲水の実施を提案する。

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 なし 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あり，その実施の推奨については推測の域を脱しないと判断する。

CQ 4 ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか？

推奨グレード 1B トルバプタンは，Cockcroft-Gault 換算式によるクレアチニンクリアランス 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，クレアチニンクリアランス 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。

CQ 5 腎嚢胞穿刺吸引療法は ADPKD に推奨されるか？

推奨グレード 2C 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，腎嚢胞穿刺吸引療法の実施を提案する。また，嚢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，腎嚢胞穿刺吸引療法の実施を提案する。

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 1C 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の実施を推奨する。

CQ 7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して外科的治療は推奨されるか？

推奨グレード 2C 脳動脈瘤の外科的治療法は、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。外科的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相談のうえ、その実施を提案する。

CQ 8 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？

推奨グレード 1D ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に有効である可能性があり、治療に使用することを推奨する。

CQ 9 難治性嚢胞感染に対してドレナージは推奨されるか？

推奨グレード 2D ドレナージは経静脈的抗菌薬投与による保存的治療に抵抗性の難治性嚢胞感染に対して有効である可能性があり、ドレナージを行うことを提案する。

CQ 10 トラネキサム酸は ADPKD の嚢胞出血に対して推奨されるか？

推奨グレード 2D 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、その使用を提案する。

CQ 11 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は ADPKD の腎臓痛に対して推奨されるか？

推奨グレード 2C アセトアミノフェンで効果が不十分な場合には NSAIDs の使用を提案する。ただし、腎機能に対する影響があるため、すでに腎機能が低下している症例には使用しない。

CQ 12 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 2D 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の実施を提案する。

CQ 13 ADPKD に対する心臓弁膜症スクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード 1C ADPKD では心臓弁膜症、特に MR の罹患率が高く、中等度以上の MR は生命予後に影響するため、心臓超音波検査による心臓弁膜症スクリーニングの実施を推奨する。

CQ 14 腫大した多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓療法は、腎容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？

推奨グレード 2D 腫大した多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓療法は、腎容積縮小のために有効であり、その実施を提案する。

CQ 15 腫大した多発性肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法は、肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？

推奨グレード 2D 腫大した多発性肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法は、肝容積縮小のために有効であり、その実施を提案する。

CQ 16

腫大した多発性肝嚢胞に対する外科的治療(ドレナージ術, 開窓術・部分切除術, 移植術)は肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか?

推奨グレード 1C 無症状の肝嚢胞に対しての外科的治療は推奨しないが, 腹部膨満, 胃腸障害, 体動制限による ADL 低下などの症状が強い場合には, 腫大した多発性肝嚢胞の肝容積を縮小し, 症状や QOL を改善する目的に外科的治療を行うことを推奨する。

3 末期腎不全に対する治療**CQ 17**

腹膜透析は ADPKD に対する腎代替療法の選択肢の 1 つとして推奨されるか?

推奨グレード 2D 腹膜透析を ADPKD 患者に対する腎代替療法の選択肢の 1 つとして, その実施を提案する。

CQ 18

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 2C 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の実施を提案する。

VIII ARPKD : 治療**CQ 19**

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 2C 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために, その実施を提案する。

CQ 20

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 2C 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, その実施を提案する。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 21

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 2C 降圧療法は ARPKD の管理のために, その実施を提案する。

CQ 22

遺伝子解析は ARPKD の管理において推奨されるか?

推奨グレード 2B 遺伝子解析は ARPKD の管理において, 診断困難例, 出生前診断必要例などで, その実施を提案する。

疾患概念・定義(病因・病態生理)

要 約

常染色体優性多発性嚢胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD)は、両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・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嚢胞性腎疾患である。加齢とともに嚢胞が両腎に増加、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。子全員が嚢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けでは嚢胞は形成されない。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、嚢胞は形成されない。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、やがて嚢胞になる¹⁾。

2) 発症年齢

最近の報告では、患者の86%に15歳で嚢胞が確認されたとの報告がある²⁾。さらに嚢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、出生時に径1mmの嚢胞は40歳で10mmに達するものと想定されたとの報告もある³⁾。顕微鏡的な嚢胞は胎内ですでに発生し、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嚢胞が多数～無数になり、腎臓自体が大きくなってからである。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

嚢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.

1 アルゴリズム

● 要 約

図に ADPKD 診療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、最初の重要なポイントは家族歴の有無である^{1,2)}。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³⁾。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

で示すような鑑別すべき疾患を念頭に、鑑別診断を行う。

なお改訂版では新たに4つのCQを追加したため、図も修正した。

● 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

1. Barua M, et al. Semin Nephrol 2010 ; 30 : 356-65.
2. Pei Y. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 1108-14.
3. Gabow PA. N Engl J Med 1993 ; 329 : 332-42.

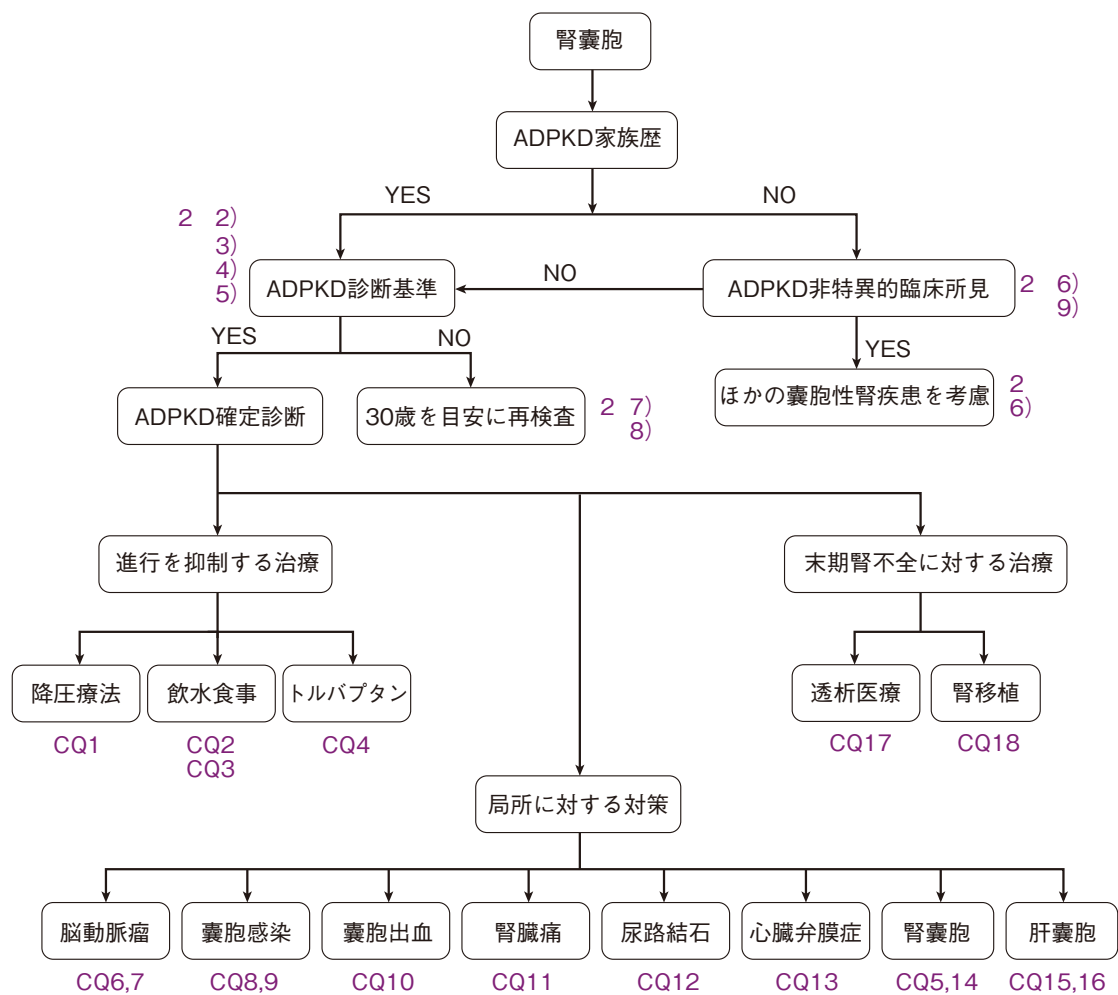


図 ADPKD 診療のアルゴリズム

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嚢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し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 も嚢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嚢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嚢胞を認め、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)では、家族内発生が確認されている場合とし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嚢胞を認めないことも少なくなく注意が必要である。特に単純性腎嚢胞との鑑別が重要となる。1 個あるいは 2 個の単純性腎嚢胞がある確率

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嚢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 では両腎に嚢胞が各々 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 個以上嚢胞が確認され、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 個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合 |

除外すべき疾患

多発性単純性腎嚢胞(multiple simple renal cyst)
 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)〕
 多房性腎嚢胞(multilocular cysts of the kidney)
 髓質嚢胞性疾患(medullary cystic disease of the kidney)〔若年性ネフロン癆(juvenile nephronophthisis)〕
 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患)(acquired cystic disease of the kidney)
 常染色体劣性多発性嚢胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease)

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.

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菌薬にて解熱した、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増多などを確認する。
- 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 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} (女性は × 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 β₂-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.

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、1,000 mL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1 cm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、膵臓、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)袋のようにみえるものが嚢胞である。三角で示した内部エコー輝度がやや高く不均一な嚢胞は感染あるいは出血が疑われる。

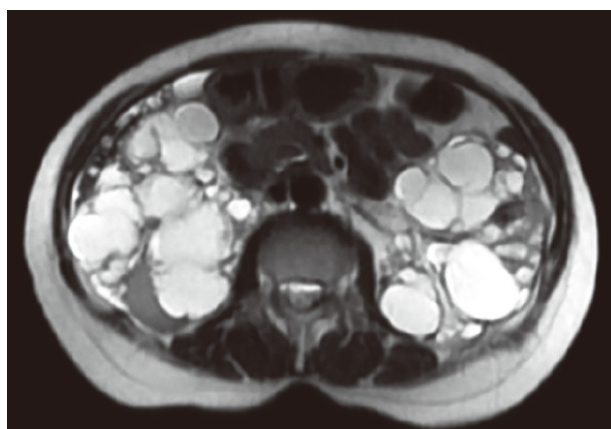


図 3 MRI T2 強調画像

両側腎臓には多数の高信号で均一な大小の嚢胞が認められる。

ア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。



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)袋のようにみえるものが嚢胞である。

● 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 Doppler 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アンジオグラフィ(MRA)

左中大脳動脈分岐部に、下方に突出する3 mm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の合併症であるため、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6 mm以上は100%、5 mmで88%、4 mmで68%、3 mmで60%、2 mm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嚢胞感染の既往や高血圧などさまざまなリスク因子が知られている^{19,20)}。したがって、進行度にもよるが、1,000 mL以下と考えられれば2~5年に1回、それ以上であれば1~2年に1回というのが妥当であろう。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%に嚢胞が観察されるが、発症の遅いPKD2遺伝子異常患者では嚢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。超音波診断で嚢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こと、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、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。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.

要 約

臨床症状や画像診断から、多発性単純性腎嚢胞、後天性嚢胞性腎疾患、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)〕、多房性腎嚢胞 (multilocular cysts of the kidney)、髄質嚢胞性疾患 (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 2³⁾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⁴⁾。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、大脳皮質結節、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⁵⁾。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なくないといわれている¹⁶⁾。

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⁾。腎髄質石灰化症を合併し、静脈性腎盂造影では腎乳頭の 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^{12,7)}。また autosomal dominant polycystic liver disease (ADPCLD) も ADPKD との鑑別が必要である⁸⁾。ADPCLD の責任遺伝子は *PKD1* や *PKD2* とは異なる^{9~11)}。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	嚢胞が見つかる 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 (1～2 cm 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 主な遺伝性嚢胞性腎疾患の責任遺伝子

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, デスモゾーム, 接着斑, 接着結合, tight junctions	肝, 脾, 精嚢, 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 lymphangi-oleiomyomatosis
<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 3)より引用, 改変)

胞の有無といわれていたが、腎にもわずかに嚢胞が認められるにもかかわらず、腎機能が低下せず肝嚢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¹²⁾。髄質嚢胞性疾患 (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。多嚢胞性異形成腎 (multicystic dysplastic kidney) は片側腎に発症し、嚢胞壁の石灰化が著明である。

後天性疾患には、多発性単純性腎嚢胞や後天性嚢胞性腎疾患がある。多発性単純性腎嚢胞との鑑別には苦慮することも少なくないが、若年では単純性腎嚢胞はまれであること、単純性腎嚢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などが参考となる。後天性嚢胞性腎疾患は、CKD の 7%、末期腎不全の 20% に認められる²⁾。両側性に多発腎嚢胞が認められ、腎機能が低下するにもかかわらず、腎容積は正常かあるいは縮小する。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¹³⁾。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード : ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, differential diagnosis) で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

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

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るべきである。

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)が受けられるように配慮する。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、個人識別にかかわる遺伝学的検査等、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

するべきである。ADPKDの腎臓や肝臓における嚢胞形成が胎児期より確認されることがまれにある。胎児期より嚢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、胎児期に嚢胞のみられないADPKD患者の場合、早期に致死に至る重症患者はほとんどいない。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嚢胞の有無を確認することを推奨する。もし超音波検査で嚢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嚢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://jbmg.org/>)と非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」(<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、絨毛採取などにより、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ている。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:ADPKD or autosomal dominant polycystic kidney disease, genetic diagnosis)で、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.

要 約

ADPKD に対する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。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ても ADPKD に罹患しないと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、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

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.

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. 嚢胞出血

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、さらに白血球増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℃, >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、腎疝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疝痛が起こることもあり、2～3 L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、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.

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、嚢胞感染や腎実質への感染、尿路結石、嚢胞出血などが原因となる。本症の経過において、腎盂腎炎や腎嚢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⁾。嚢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。腎嚢胞以外の嚢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、腎嚢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⁾。

これらの嚢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嚢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と考えられるが、最初にかか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、デスモ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4.4～5.9 mL/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1,500 mL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/ 1.73 m²)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、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.

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、難治性の腎や肝の嚢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こるものが多い。心血管系障害としては、心筋梗塞とうっ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みるのが有病率で、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みるのが罹患率で、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

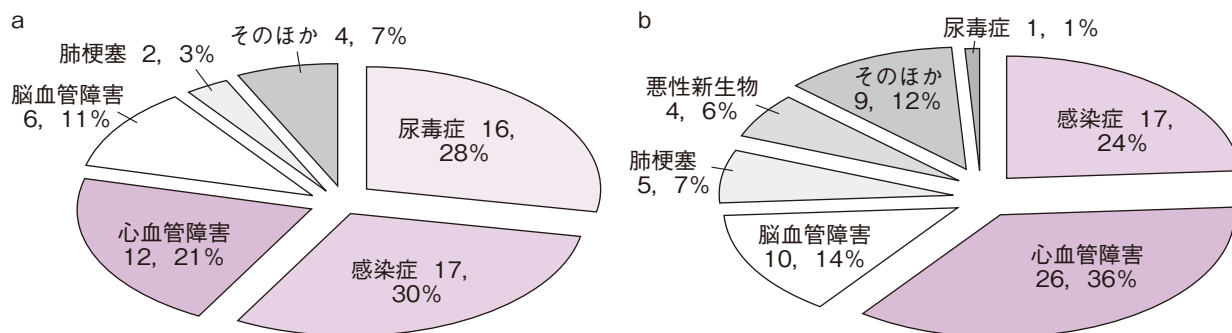


図1 ADPKD患者129例の死亡原因

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亡原因，死亡者数，比率。

(文献6)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患者の最大の死亡原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年前後であり変わらず，難治性の腎や肝の嚢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っ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)¹⁾。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

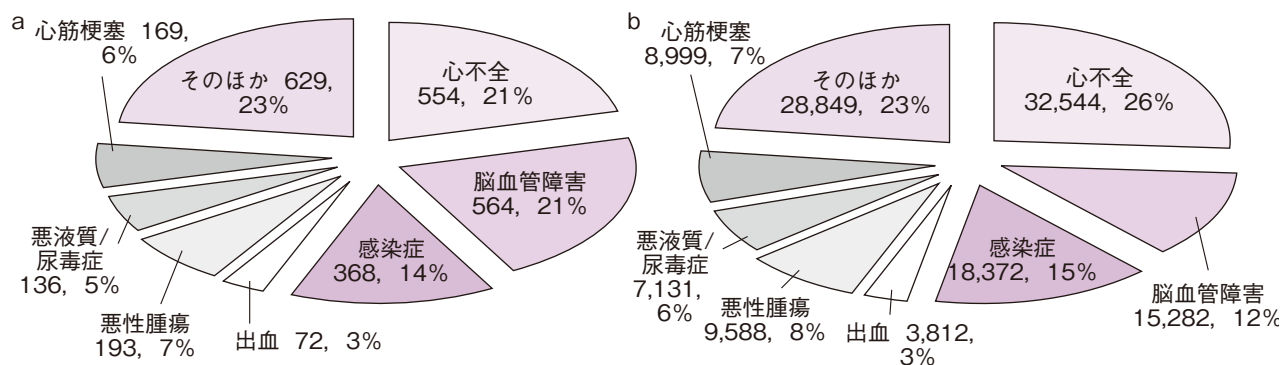


図2 わが国の1984～2001年における透析患者の死因
a: ADPKD 2,685例 b: ADPKD以外の透析患者124,577例
(文献1)および日本透析医学会資料より作成)

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、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。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

1. Higashihara E, et al. Nephron 1998 ; 80 : 421-7.
2. Davies F, et al. Q J Med 1991 ; 79 : 477-85.
3. de Almeida E, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 2374.
4. 東原英二. 多発性嚢胞腎の疫学. 東原英二監修. 多発性嚢胞腎の全て. インターメディカ. 2006 ; 16-21.
5. Iglesias CG, et al. Am J Kidney Dis 1983 ; 2 : 630-9.
6. Flick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1995 ; 5 : 2048-56.
7. 荒井純子. 透析療法. 東原英二監修. 多発性嚢胞腎の全て. インターメディカ. 2006 ; 16-21. 225-232.
8. Perrone RD, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 777-84.

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2C 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，降圧療法の実施を提案する。

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，腎機能が正常なときから認められる。降圧療法は尿中蛋白排泄量と総腎容積を減少させ，腎機能障害進行を抑制する可能性がある。エビデンスには乏しいが，一般のCKDの降圧指針に準じて血圧140/90 mmHg未満(蛋白区分A2～A3は130/80 mmHg未満)の血圧コントロールを提案する。

背景・目的

ADPKDでは高血圧の発症頻度が高く¹⁾，ADPKDの高血圧は腎機能が低下する前の若年から発症することが多い^{2,3)}。高血圧合併のADPKD患者は総腎容積が大きく，高血圧^{3,4)}や総腎容積^{4,5)}はともに腎機能増悪の予後指標とされる。病理学的には，高血圧合併のADPKD患者の腎組織では，全節性糸球体硬化や間質の線維化が認められ⁶⁾，治療は一般的にRA系阻害薬を中心とした降圧療法が行われている^{1,7,8)}。

解説

1. 結論

降圧療法は，高血圧を伴うADPKD患者の尿中蛋

白排泄量と総腎容積を減少させ，腎機能障害進行を抑制する可能性がある。CKDに準じて血圧140/90 mmHg未満(蛋白区分A2～A3は130/80 mmHg未満)の血圧コントロールを提案する。

2. 降圧療法

観察期間の長いプラセボ対照の大規模のランダム化比較試験が存在しないが，米国⁹⁾やデンマーク¹⁰⁾のコホート研究において，降圧療法が高血圧を伴うADPKD患者の腎機能障害進行を抑制することが示唆されている。ランダム化比較試験においては，1990年代のACE阻害薬のメタ解析では腎機能障害進行の抑制効果を認めなかったが(平均観察期間2.3年，n：142)¹¹⁾，2009年に報告された米国の研究では降圧療法が腎機能障害進行を抑制した(観察期間5年，n：85)³⁾。

3. 降圧目標

2005年に報告された米国MDRD研究(含ADPKD患者)のフォローアップ研究において、ADPKD患者に対する強化降圧療法〔コホート全体MAP 93.3(126/77)mmHg〕は標準降圧〔コホート全体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(平均観察期間6.2年、ADPKD患者数n:200)¹²⁾。2014年に米国より報告された二重盲検ランダム化比較試験HALT-PKD研究では、腎機能がeGFR 60 mL/分/1.73 m²以上の早期ADPKD患者において、厳格な血圧コントロール(95~110/60~75 mmHg)は、標準的な血圧コントロール(120~130/70~80 mmHg)よりもADPKDの総腎容積の増加を緩徐にし、尿中アルブミン排泄量を減少させたが、腎機能進行抑制効果に関しては明らかでなかった(平均観察期間5.7年、n:558)¹³⁾。

上記報告よりADPKD患者は130/80 mmHg未満の降圧目標が望ましいと考えられるが、110/75 mmHg未満への厳格降圧の有効性は確立していない。また130~140/80~90 mmHgの血圧管理の劣性も明らかになっていない(観察期間7年、n:75)¹⁴⁾。そのためADPKD患者においてもCKDに準じて血圧140/90 mmHg未満を降圧目標とし、忍容性や蛋白区分に応じて(A2~A3)、130/80 mmHg未満を目指すことを提案する。

4. 降圧薬の種類

一般にRA系阻害薬が使用されているが^{1,7)}、降圧薬の種類と腎機能進行の抑制効果については観察期間の短い小規模研究が多く、明らかなエビデンスはない。

ACE阻害薬とCa拮抗薬の比較では、2000年の米国ランダム化比較試験で、ACE阻害薬のほうが尿中アルブミン排泄量を抑制したものの、腎機能障害進行抑制に関しては有意差を認めなかった(観察期間5年、n:24)¹⁵⁾。ARBとCa拮抗薬を比較した日本の研究では、1件のランダム化比較試験でARBがCa拮抗薬に比較して有意に腎機能障害進行が抑制された(観察期間3年、n:49)¹⁶⁾。ACE阻害薬と β 遮断薬の比較では、2件のランダム化比較試験で腎機能障害進行抑制に差はなかった(観察期間3年、n:89;観察期間3年、n:36)^{17,18)}。またACE阻害

薬と利尿薬の比較では、2001年の米国非ランダム化比較試験で、利尿薬がACE阻害薬に比較して尿蛋白が増加して腎機能障害が進行した(平均観察期間5.2年、n:33)¹⁹⁾。2014年に米国より報告された二重盲検ランダム化比較試験HALT-PKD研究では、腎機能がeGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の進行したADPKD患者において、RAAS(renin angiotensin aldosterone system)の二重阻害(ACE阻害薬とARBの併用)の有効性は得られなかった(平均観察期間5.2年、n:486)²⁰⁾。

このように腎機能進行の抑制効果において降圧薬の種類に関する明らかなエビデンスはないが、尿蛋白抑制効果等も考慮し、ADPKD患者においてもCKDに準じて尿蛋白A1区分ではRA系阻害薬・Ca拮抗薬・利尿薬を、A2~A3区分ではRA系阻害薬を第一選択薬として提案する。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード:autosomal dominant polycystic kidney disease, antihypertensive agents, antihypertensives, kidney function)で、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会、CKD診療ガイドライン2013、東京：東京医学社、2013。

● 引用文献

1. Ecker T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 266-71.
2. Fick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1994 ; 4 : 1654-60.
3. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 820-9.
4. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992 ; 41 : 1311-9.
5. Fick-Brosnahan GM, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 1127-34.
6. Zeier M, et al. Kidney Int 1992 ; 42 : 1259-65.
7. Patch C, et al. Am J Kidney Dis 2011 ; 57 : 856-62.
8. Higashihara E, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 622-8.
9. Schrier RW, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 678-85.
10. Orskov B, et al. Kidney Int 2012 ; 81 : 919-24.
11. Jafar TH, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 265-71.
12. Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.
13. Schrier RW, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 2255-66.

14. Schrier R, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 1733-9.
15. Ecdar T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 427-32.
16. Nutahara K, Nephron Clin Pract 2005 ; 99 : c18-23.
17. van Dijk MA, Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 2314-20.

18. Zeltner R, Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 573-9.
19. Ecdar T, et al. Am J Nephrol 2001 ; 21 : 98-103.
20. Torres VE, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 2267-76.

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2D 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、結果として嚢胞形成・進展を抑制することが期待されるため、2.5~4 Lの飲水の実施を提案する。

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、嚢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嚢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され、その実施を提案する。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。

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嚢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、その実施を提案する。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の嚢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嚢胞の発達を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⁾。小嚢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 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 2 L 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 3 L 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 285 mOsm/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⁸⁾。Higashihara らの研究では、多量飲水群 (2.5~3.0 L/日以上) 18 例では通常飲水群 16 例と比べ、1 年後のバソプレシン分泌は有意に抑制されていたが、腎容積および腎機能の変化に有意差はなく、むしろ多量飲水群では介入前よりも GFR の傾きおよび腎容積増加率が悪化していた⁹⁾。この研究は注目に値するが、RCT ではなく、少人数、短期間の研究であるた

め、今後より多くの患者での長期追跡調査を伴った無作為化試験で検討していく必要がある^{a)}。

ADPKD に対する飲水について、現在まで RCT 研究や長期間の観察研究は存在せず、エビデンス総体は非常に弱い。したがって、長期的な飲水が腎容積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。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、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。なお文献 9 は最近の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. Meijer E, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1615-7.

● 引用文献

1. Wang X, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 102-8.
2. Nagao S, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2220-7.
3. Gabow PA, et al. Kidney Int 1989 ; 35 : 675-80.
4. Zitte D, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 906-13.
5. Ho TA, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 1121-9.
6. Torres VE, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1140-50.
7. Barash I, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 693-7.
8. Wang CJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 192-7.
9. Higashihara E, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1710-9.

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 なし 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あり、その実施の推奨については推測の域を脱しないと判断する。

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、その実施の推奨については推測の域を脱しないと判断し、推奨なしとした。

IV

1 進行を抑制する治療

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っ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、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 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

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

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?

推奨グレード 1B トルバプタンは、Cockcroft-Gault 換算式によるクレアチニンクリアランス 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、クレアチニンクリアランス 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、クレアチニンクリアランス 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により嚢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、嚢胞形成を促進する。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、腎嚢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。現時点では他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嚴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、クレアチニンクリアランス 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、喉の渇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^{1~3)}、1 件の症例対照研究⁴⁾、1 件の対照がない単群の介入試験⁵⁾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⁴⁾。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⁵⁾。

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)、かつクレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 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渇きが 2.7 倍、多尿が 2.2 倍、頻尿が 4.3 倍など、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。この TEMPO 3/4 試験には日本人も 177 例が参加し、eGFR の変化率がトルバプタン群で -3.83 mL/分/1.73 m²/年、プラセボ群で -5.05 mL/分/1.73 m²/年であり、日本人症例の腎機能低下の抑制についても有効性が示された²⁾。

3. トルバプタンによる ADPKD 治療の現状

このような臨床結果から、日本では 2014 年 3 月から ADPKD に対するトルバプタンによる保険診療が開始された。適応としては CKD stage 1~4、両腎容積が 750 mL 以上、増大速度概ね年間 5% 以上である。

日本以外では欧州、カナダおよび韓国でトルバプタンによる治療が開始あるいは予定されている。

4. トルバプタンによる ADPKD 治療における今後の臨床問題

(1) ADPKD に対してどのくらいのトルバプタン投与期間が必要か

TEMPO 3/4 試験では、トルバプタンによる TKV 縮小効果は投与開始 1 年後が 2 年後、3 年後より効

果が高い¹⁾。しかし長期間投与と短期間投与の比較試験はなく、投与期間の結論は得られていない。

(2) CKD stage 4 に対してトルバプタンの効果は期待できるか？

TEMPO 3/4 試験では CKD stage 1~3 が対象であり、TKV および eGFR においてすべての stage に対して対照群と比較してトルバプタン投与群の有効性が示されている。TKV に対しては CKD stage 1 で 40.4% ($p < 0.001$)、CKD stage 2 では 60.4% ($p < 0.001$)、CKD stage 3 では 39.8% ($p < 0.001$) の縮小効果が示された。また eGFR に対しても CKD stage 1 では 15.5% ($p = 0.23$)、stage 2 では 29.1% ($p < 0.001$)、stage 3 では 31.0% ($p < 0.001$) と、対照群と比べてトルバプタン投与群の有効性が示された³⁾。Boertien ら⁶⁾ は 3 週間のトルバプタン投与における効果を、eGFR > 60 mL/分/1.73 m²、30~60 mL/分/1.73 m²、 < 30 mL/分/1.73 m² の 3 群で比較した。それぞれの群において TKV は平均 -61 mL、-99 mL、-47 mL 縮小し、有意差は認められなかった

($p = 0.8$)。したがって CKD stage 4 においても CKD stage 1~3 と同様な効果が期待できる可能性がある。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, tolvaptan) で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Gattone VH II, et al. Nat Med 2003 ; 9 : 1323-6.

● 引用文献

1. Torres VE, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 2407-18.
2. Muto S, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 867-77.
3. Torres VE, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 803-11.
4. Higashihara E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 2499-507.
5. Irazabal MV, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 295-301.
6. Boertien WE, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 65(6) : 833-841.

5) 腎嚢胞穿刺吸引療法

CQ 5 腎嚢胞穿刺吸引療法は ADPKD に推奨されるか？

推奨グレード2C 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、腎嚢胞穿刺吸引療法の実施を提案する。また、嚢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、腎嚢胞穿刺吸引療法の実施を提案する。

要 約

ADPKD においては、手術もしくは経皮的穿刺による嚢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を期待されてきたが、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 における腎嚢胞穿刺吸引療法は、鎮痛薬の効果が期待できない慢性疼痛への適応以外は推奨されない。また、その疼痛改善効果は嚢胞縮小減圧手術に比べて少なく短期である。

手技は、症候性単純性腎嚢胞への穿刺吸引療法が応用される。単純性腎嚢胞の穿刺療法では、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 の腎嚢胞穿刺吸引療法は、1 つないし少数の大きな嚢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、単純性腎嚢胞と同様な手技で 1 つないし少数の嚢胞を治療することを提案する。多数の嚢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、一般医療としては推奨しない。

また、嚢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、腎嚢胞穿刺吸引療法の実施を提案する。

IV

1 進行を抑制する治療

背景・目的

適応については、基本的に単純性腎嚢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嚢胞縮小減圧が、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を期待されてきたが、腎機能保全、降圧効果については明らかではない²⁾。ADPKD への腎嚢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

腎嚢胞穿刺吸引療法は ADPKD の腎機能保全目的や降圧療法として推奨しないが、嚢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、その実施を提案する^{2~7)}。また、嚢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、その実施を提案する^{8,9)}。

2. 腎嚢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嚢胞の縮小減圧は ADPKD の残存ネフロン機能保全につながることを期待されたが、手術によってかえって腎機能が悪化する場合があります、意見が分かれていた²⁾。

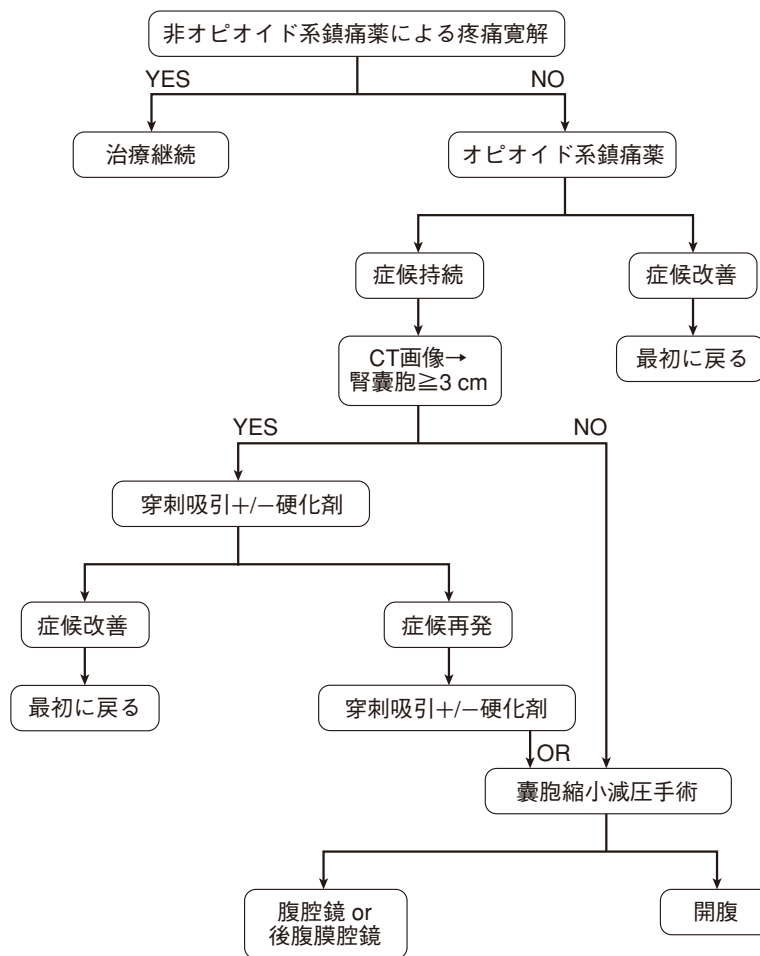


図 症候性 ADPKD の治療アルゴリズム (文献 10) より引用)

ADPKD における手術による嚢胞縮小減圧について、最近のシステマティックレビューでは、腎機能を悪化は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見えるが、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⁾。

腎嚢胞穿刺吸引療法は嚢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推奨しない³⁾。また、嚢胞穿刺によつ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嚢胞穿刺吸引療法は、1 つないし数個の大きな嚢胞が症候の主な

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。嚢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無い場合、嚢胞穿刺吸引療法が考慮される。

また、抗菌薬に抵抗性の ADPKD の腎嚢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、考慮してもよい⁸⁾。治療ではないが、癌が疑われる嚢胞があった場合には、診断としての腎嚢胞穿刺吸引療法が考慮される⁹⁾。

3. 腎嚢胞穿刺の手技と合併症

手技は症候性単純性腎嚢胞のエコー下経皮的腎嚢胞穿刺吸引療法が応用されている。症候性単純性腎嚢

胞の場合には、吸引だけではすぐ嚢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、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、大きな嚢胞を1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)}。穿刺嚢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嚢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推奨する。多数の嚢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、一般医療としては推奨しない。穿刺に伴う合併症として、気胸、嚢胞出血、血尿、嚢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、嚢胞への穿刺吸引だけの場合、「J012 腎嚢胞又は水腎症穿刺」で、また、嚢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 経皮的腎嚢胞穿刺術」で請求できる。ただし、薬剤としては無水エタノール、ミノサイクリンは保険適用外使用となる。

● 文献検索

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の嚢胞穿刺と嚢胞縮小減圧手術、単純性腎嚢胞の穿刺吸引硬化治療に関する研究論文を2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。また、その後に発表された重要と考えるシステマティックレビュー2件(文献1, 2)を追加し選択した。

● 参考にした二次資料

- a. 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

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

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1C 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の実施を推奨する。

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・肝嚢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・肝嚢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10 mm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5 mm未満で0.36%、5～6 mmで0.50%、7～9 mmで1.69%、10～24 mmで4.37%、25 mm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)⁵⁾。

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2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.
2. Schievink WI, et al. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 88-95.
3. Vlak MH, et al. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 626-36.
4. Irazabal MV, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1274-85.
5. Xu HW, et al. *Stroke* 2011 ; 42 : 204-6.
6. Gieteling EW, et al. *J Neurol* 2006 ; 250 : 418-23.
7. Morita A, et al. *N Eng J Med* 2012 ; 366 : 2474-82.

CQ 7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して外科的治療は推奨されるか？

推奨グレード2C 脳動脈瘤の外科的治療法は、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。外科的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相談のうえ、その実施を提案する。

要 約

脳動脈瘤破裂は致死合併症であり、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、外科的治療法の選択には、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カ月に1度は瘤のサイズを確認することを提案する。

背景・目的

脳動脈瘤破裂は致死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外科的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。脳動脈瘤の外科的治療法の選択には、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(グレブもしくは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、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. 脳動脈瘤の外科的治療方針

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⁾。脳動脈瘤の外科的治療適応は、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 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を推奨する。
① 大きさ5~7 mm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を推奨する。
(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を推奨する。
(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を推奨する。
(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を推奨する。
(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を推奨する。

(二次資料 a)より引用)

脳・神経の圧迫をきたして障害をきたす場合もあるので、嚴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」(表1)^{a)}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5~7 mm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2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.
2. Hughes PD, et al. Nephrology (Carlton) 2003 ; 8 : 163-70.

2) 嚢胞感染

CQ 8 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？

推奨グレード1D ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に有効である可能性があり，治療に使用することを推奨する。

要 約

ADPKD において，嚢胞感染症はしばしば発生する重篤な合併症で，難治化し再発を繰り返すことがある。嚢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，脂溶性で嚢胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は，嚢胞感染症の治療に推奨される。しかし，実際の治療成績に関する報告は少なく，嚢胞感染症の治療として，ニューキノロン系抗菌薬と他剤を比較検討した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，嚢胞感染症はしばしば発生する重篤な合併症である。実際に 30～50% の ADPKD が嚢胞感染症を経験し¹⁾，ADPKD 全体の入院のうち 11% を占めるとの報告がある²⁾。閉鎖腔である嚢胞内での感染のため，難治化し再発を繰り返すことがある。それゆえ，抗菌薬治療は非常に重要である。

解説

1. 結論

嚢胞感染は，血行性あるいは尿路からの逆行性に生じると考えられ，起因菌としては大部分が腸管内由来の細菌で，なかでもグラム陰性桿菌が多い。ときに B 群連鎖球菌，腸球菌などグラム陽性球菌がある³⁾。適切な抗菌薬治療を行うためには起因菌の検出が重要である。グラム陰性桿菌を広くカバーし，脂溶性で嚢胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は，嚢胞感染症の治療に推奨される。しかし，実際の治療成績に関する報告は少なく，嚢胞感染症の治療として，ニューキノロン系抗菌薬と他剤を比較検

討した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

腎嚢胞感染症を有する ADPKD (15 例) に対して，水溶性抗菌薬 (アンピシリン + アミノグリコシド系抗菌薬) で治療を行ったところ，1 例でしか改善せず，脂溶性抗菌薬 (クロラムフェニコール + ST 合剤) への変更で 83% が治癒した⁴⁾。βラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬は，水溶性抗菌薬で嚢胞内への透過性が悪く，嚢胞内薬物濃度が十分に高くないため嚢胞感染症治療で効果が得られないと考えられた⁵⁾。

3. 水溶性抗菌薬と脂溶性抗菌薬の嚢胞透過性

一方，脂溶性抗菌薬の良好な嚢胞内への透過性が報告されている。10 例の ADPKD で腎嚢胞液の抗菌薬濃度を測定したところ，水溶性抗菌薬であるアンピシリン，セフトキシム，アミノグリコシドは嚢胞液濃度が低かったが，脂溶性抗菌薬のクリンダマイシン，メトロニダゾール，ST 合剤は，嚢胞液濃度が良好であった⁶⁾。クリンダマイシンの腎嚢胞液濃度は良好で，ゲンタマイシンは不良であった⁷⁾。ST 合剤を投与された 8 例の ADPKD，85 個の腎嚢胞液分析では，ST 合剤の嚢胞液濃度が良好であっ

た⁸⁾。シプロフロキサシン投与を受けた7例の患者の70個の嚢胞から採取された腎嚢胞液では、シプロフロキサシン濃度が良好であった⁹⁾。肝嚢胞についての研究は少なく、シプロフロキサシンは肝嚢胞の透過性が良好であるのに対して、クロラムフェニコールは透過性が良好ではなかった¹⁰⁾。これらの抗菌薬の嚢胞内への透過性の研究の多くは、臨床的に嚢胞感染が起きていない患者で行われたものである^{a)}。

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在、レボフロキサシンとアンピシリンを投与され、嚢胞ドレナージを受けて軽快した。レボフロキサシンの嚢胞液濃度はアンピシリンよりも良好であった¹²⁾。33例(41エピソード)の嚢胞感染症の報告では、初期治癒率は、 β ラクタム系抗菌薬単剤では33%であるが、ニューキノロン系抗菌薬単剤では66%であり、ニューキノロン系抗菌薬のほうが、初期治癒率が良好であった²⁾。

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。尿が出ている場合には、尿培養検査を行う。抗菌薬抵抗性嚢胞感染で、必要があれば嚢胞穿刺ドレナージ術を行い、嚢胞液の培養検査を行う。起因菌が判明したら、それに応じた抗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、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。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
- Chapman AB, 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.
- Sallée M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1183-9.
- Suwabe T, et al. Nephron Clin Pract 2009; 112: 157-63.
- Schwab SJ, et al. Am J Med 1987; 82: 714-18.
- Muther RS, et al. Kidney Int 1981; 20: 519-22.
- Bennet WM, et al. Am J Kidney Dis 1985; 6: 400-4.
- Schwab SJ, et al. Am J Kidney Dis 1983; 3: 63-6.
- Elzinga LW, et al. Kidney Int 1987; 32: 884-8.
- Elzinga LW, et al. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 844-7.
- Telenti A, et al. Mayo Clin Proc 1990; 65: 933-42.

11. Rossi SJ, et al. Ann Pharmacother 1993 ; 27 : 38-9.

12. Hiyama L, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : E9-13.

CQ 9 難治性嚢胞感染に対してドレナージは推奨されるか？

推奨グレード2D ドレナージは経静脈的抗菌薬投与による保存的治療に抵抗性の難治性嚢胞感染に対して有効である可能性があり、ドレナージを行うことを提案する。

要 約

抗菌薬の経静脈投与による保存的治療に抵抗性の難治性嚢胞感染に対しては、ドレナージによる治療が必要であり、特に 5 cm 以上の嚢胞径をもつ感染嚢胞に対しては、より早期のドレナージが提案される。

背景・目的

ADPKD における嚢胞感染は、年間当たり 1% の患者に発症し、ADPKD 患者が入院する原因の 10% を占めるとの報告もある¹⁾。閉鎖腔である嚢胞感染に対し、脂溶性で嚢胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は、嚢胞感染症治療の第一選択として推奨されるが、抗菌薬による治療に抵抗性の嚢胞感染には、ドレナージによる治療が必要となる。

解説

1. 結論

難治性嚢胞感染にはドレナージによる治療が行われてきた。超音波ガイド下にて比較的安全に施行できる手技であり、難治例に対しては、腎摘出術を行う前にまずドレナージ療法を試み、感染の重篤化を防ぐべきである。また、嚢胞径が 5 cm 以上の感染嚢胞は難治性となる傾向があり、早期のドレナージ療法の実施を提案する。感染嚢胞の同定は、超音波や CT スキャン、MRI では難しく、PET スキャンの使用が提案されるが、保険適用外である。

2. ドレナージの有効性および安全性

経静脈的抗菌薬投与による治療に抵抗性の難治性

嚢胞感染症に対し、腎摘出術に代わり経皮的ドレナージによる治療奏効例が古くから報告されており^{2,3)}、複数の感染嚢胞に対し複数のドレナージを留置した例も報告されている⁴⁾。ドレナージ奏効例では、発熱および疼痛などの臨床症状の改善、嚢胞径の縮小が認められ、ドレナージ液からの細菌培養が陰性となればドレナージ抜去が可能となる⁴⁾。Akinci らの報告では、3 人の ADPKD 患者の 4 つの腎臓における計 16 個の感染嚢胞に対し、局所麻酔および経静脈投与による鎮静下にて、超音波ガイド下に穿刺を行い、4 cm 以上の嚢胞径をもつ嚢胞に対しては、さらに造影剤を嚢胞に注入しながら X 線透視下にカテーテルを挿入してドレナージを施行している。3~8 cm の嚢胞径をもつ感染嚢胞に対するドレナージ挿入および治療成功率は 100% であり、合併症の発症は 0% であった⁵⁾。また、生命予後に大きな影響を及ぼし、緊急で腎摘出が必要とされることの多い気腫性嚢胞感染に対し、経静脈的抗菌薬投与、ドレナージに加え、ドレナージを介した抗菌薬の局所投与を行った症例も報告されている⁶⁾。

3. ドレナージの適応基準

経静脈的にニューキノロン系抗菌薬を 1~2 週間投与しても発熱が続いている場合は、治療抵抗性と判断しドレナージの適応と考えられる^{a)}。これまで

経験的に嚢胞径が5 cm を超える場合は抗菌薬による保存的治療に抵抗性と考えられてきた³⁾。Sallée らによる 389 名の ADPKD 患者を対象とした単一施設による後方視的研究では、33 名の患者が計 41 回の嚢胞感染を発症しており、そのうち計 8 例(腎嚢胞感染 5 例、肝嚢胞感染 3 例)のエピソードにおいて、抗菌薬による治療に抵抗性であり、ドレナージもしくは腎摘出術、肝部分切除術の適応となった。明らかなデータは示されていないが、5 cm を超える嚢胞径をもつ嚢胞の感染では、抗菌薬による保存的治療だけでは奏効せず、早期のドレナージが必要であると報告している¹⁾。また、Suwabe らの単一施設による後方視的研究では、嚢胞感染で入院した ADPKD 患者 310 名、計 657 回のエピソードにおいて、1~2 週間にわたる抗菌薬治療に抵抗性で発熱が続いた難治性嚢胞感染患者 201 名、計 314 回のエピソードに対しドレナージによる治療が行われている。比較的早期にドレナージを行う利点として、起因菌を同定できる可能性とともに、生命予後を悪化させる要因である、複数の嚢胞にわたる感染や複数の起因菌による嚢胞感染へと進展することを防ぐ効果があると報告している。この研究において、発症およそ 2 週間後に嚢胞液から検出された細菌の半分以上が、発症直後の血液培養で検出された細菌と一致しないと報告されており、特に重篤な嚢胞感染では経過中に重複感染が生じている可能性が示唆され、興味深い⁷⁾。

4. 感染嚢胞の診断

感染をきたした嚢胞の診断には、嚢胞貯留液からの細菌培養陽性が確定診断となるが、その検出率は 20~30% と決して高くはない^{1,7)}。また、Sallée らの報告では、超音波、CT スキャン、および MRI で感染嚢胞を検出できなかった割合はそれぞれ 94%、

82%、および 60% であり、これらの画像診断では感染した嚢胞の同定は困難である¹⁾。かつてはガリウムシンチグラフィが感染嚢胞の検出、同定に使用されていたが⁸⁾、最近では感染嚢胞の検出における PET スキャンの有用性が報告されており⁹⁾、炎症性細胞が活発に糖アナログである FDG を取り込むことで感染嚢胞が検出される。嚢胞内出血も同様に PET スキャンにて集積を認めるが、CT スキャン検査にて鑑別が可能である。

● 文献検索

文献は PubMed (キーワード: polycystic kidney, drainage) で 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. Torres VE. Polycystic kidney disease autosomal-dominant and recessive forms. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of nephrology, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 896-904.

● 引用文献

1. Sallée M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1183-9.
2. 平野章治, 他. 泌尿紀要 1987 ; 33 : 765-70.
3. Chapman AB, et al. Am J Kidney Dis 1990 ; 16 : 252-5.
4. Palou J, et al. Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13 : 1606-8.
5. Akinci D, et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2008 ; 31 : 926-30.
6. Kim H, et al. J Korean Med Sci 2013 ; 28 : 955-8.
7. Suwabe T, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015 ; 34 : 1369-79.
8. Waters WB, et al. J Urol 1979 ; 122 : 383-5.
9. Bleeker-Rovers CP, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : E18-21.

3) 嚢胞出血/血尿

CQ 10 トラネキサム酸は ADPKD の嚢胞出血に対して推奨されるか？

推奨グレード2D 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、その使用を提案する。

要 約

嚢胞出血は 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。嚢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。トラネ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 の嚢胞出血に対するトラネ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嚢胞出血に対してトラネ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、その使用を提案する。

背景・目的

嚢胞出血は ADPKD の合併症の 1 つとしてよく認められる。嚢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。ここではトラネキサム酸を嚢胞出血に対して推奨するかを解説する。

解説

1. 結論

ADPKD の嚢胞出血に対してのトラネ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、その使用を提案する。

2. ADPKD における嚢胞出血

嚢胞出血は 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。嚢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。嚢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 に対するトラネキサム酸治療

トラネ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 の嚢胞出血に対するトラネ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 VII 因子の補充などで改善しない難治性の嚢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無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, CCr <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CCr <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2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012

● 引用文献

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

4) 腎臓痛

CQ 11 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は ADPKD の腎臓痛に対して推奨されるか?

推奨グレード2C アセトアミノフェンで効果が不十分な場合にはNSAIDsの使用を提案する。ただし、腎機能に対する影響があるため、すでに腎機能が低下している症例には使用しない。

● 要 約

ADPKD患者の腎臓痛に対する薬物治療の第一選択薬はアセトアミノフェンであるが、アセトアミノフェンのみでは十分な効果を得られない場合もあり、その際にはNSAIDsの使用を提案する。NSAIDsは、現状ではCKDに対する安全性は確立されていない。ADPKDの病状進行に関与するかに対してはエビデンスがなく、少なくとも腎機能低下をきたしている患者に対してはNSAIDsの使用は控えるべきである。

● 背景・目的

ADPKD患者の60%以上が疼痛を経験する^{1,2)}。疼痛には急性疼痛と慢性疼痛があり、急性疼痛は尿路結石、嚢胞感染、嚢胞出血等により生じることが多く、各々に対する加療が必要となる³⁾。一方慢性疼痛は4～6週以上続く痛みを指し、嚢胞の増加増大に

伴う腎臓、肝臓の腫大により腰背部痛、腹痛等を引き起こし、患者のQOLを大きく損ねる⁴⁾。疼痛に対する薬物治療として、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の使用が推奨されるかを検討する。

● 解説

ADPKD の慢性疼痛に対する治療として、段階的なアプローチが有用である^{5~7)}。疼痛が ADPKD による慢性疼痛と判断された場合、まずは行動療法などの非薬物治療を試みる。疼痛コントロールが不十分な場合、WHO の疼痛ラダーに基づき、薬物治療を検討する⁸⁾。第一選択薬はアセトアミノフェンを使用するが、効果が不十分な場合には NSAIDs の使用を提案する^{5~7)}。NSAIDs にはアスピリン、COX 選択性/非選択性 NSAIDs がある。Fored らのアスピリンとアセトアミノフェン内服における慢性腎不全進行の影響を観察した研究において、両者とも長期的に使用した際、容量依存性に腎機能障害のリスクが上昇した⁹⁾。COX 選択性/非選択性 NSAIDs はアスピリンに比べ腎機能障害が軽度であるという報告もあるが、アスピリンと同程度との報告もある^{10~12)}。いずれの NSAIDs においても、腎機能が低下している患者に対しても比較的安全に使用できるという報告もあるが、腎機能障害進行と関連するという報告が多い^{13)~15)}。現状では CKD に対して NSAIDs の使用は腎機能障害の可能性があると考え、長期に使用することは避けるべきであり、腎機能をモニターしながら使用する必要がある⁶⁾。NSAIDs でも疼痛がコントロールできない場合は、トラマドールの使用を、また観血的治療を考慮するが、確立された治療法はない¹⁶⁾。

● 文献検索

検索は PubMed (キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, kidney pain) で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京: 東京医学社, 2013

● 引用文献

1. Bajwa ZH, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1561-9.
2. Miskulin DC, et al. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 214-26.
3. Bajwa ZH, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 (5) : 1631-44.
4. Eloi SR, et al. *J Bras Nefrol* 2010 ; 32 (4) : 386-99.
5. Bajwa ZH, et al. *Kidney Int* 2001 ; 60 (5) : 1631-44.
6. Casteleijn NF, et al ; DIPAK Consortium. A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; Suppl 4 : iv142-53.
7. Casteleijn NF, et al. *J Urol* 2015 ; 193 : 1470-8.
8. Santoro D, et al. *Clin Nephrol* 2013 ; 79 (Suppl 1) : S2-11.
9. Fored CM, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1801-8.
10. Swan SK, et al. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 1-9.
11. Whelton A, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1495-502.
12. Whelton A, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1495-502.
13. Wu J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 6 ; 10 (3) : 435-42.
14. McLaughlin JK, et al. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 679-686.
15. Swan SK, et al. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 1-9.
16. Hogan MC, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 (3) : e1-e16

5) 尿路結石

CQ 12 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2D 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の実施を提案する。

要 約

ADPKD における尿路結石の合併は、男性 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の実施を提案する。

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こりやすいことと、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、腎容積や腎嚢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の実施を提案する。

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 2012 年 7 月

までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.
2. Grampsas SA, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 53-7.
3. Nishiura JL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 838-44.
4. Tores VE, et al. Am J Kidney Dis 1988 ; 11 : 318-25.

6) 心臓合併症 (心臓弁膜症を含む)

CQ 13 ADPKD に対する心臓弁膜症スクリーニングは推奨されるか?

推奨グレード 1C ADPKD では心臓弁膜症、特に MR の罹患率が高く、中等度以上の MR は生命予後に影響するため、心臓超音波検査による心臓弁膜症スクリーニングの実施を推奨する。

● 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、心臓弁膜症治療による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、スクリーニングで中等度以上の MR と診断された症例については重症度評価、および引き続き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。このため、合併率の高い ADPKD においては、心臓超音波検査による心臓弁膜症スクリーニングの実施を推奨する。

● 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り、生命予後にも影響する合併症である¹⁾。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、心雑音が聴取できた場合を除いて、勧められないとの意見がある¹⁾。本稿では、ADPKD への心臓弁膜症スクリーニングを推奨するか検討した。

● 解説

1. 結論

ADPKD における弁膜症の自然歴や治療による予後改善に関する報告は乏しい。しかし、ADPKD では心臓弁膜症罹患率が高く、特に MR の合併頻度が高い。MR の診断、重症度評価に心臓超音波検査は必須であり、スクリーニングで中等度以上の MR と診断された症例については重症度評価、および引き続き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。このため、合併率の高い ADPKD においては、心臓超音波検査による心臓弁膜症スクリーニングの実施を推奨する。

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²⁾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^{3,4)}。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。

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い。一般的に MVP の予後は良好とされているが⁴⁾、併存病態により異なると考えられている。

MR の重症度(表 2)^{5,6)}と生命予後は関連しており、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 $\leq$ 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 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⁷⁾。

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⁸⁾。

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(2012 年改訂版)」では、MR が疑われる患者の診断、重症度評価、心機能評価、血行動態評価に経胸

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+
カラードブラジェット面積	<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	$\geq$ 0.7 cm
定量評価法			
逆流流量(/beat)	<30 mL	30~59 mL	$\geq$ 60 mL
逆流率	<30%	30~49%	$\geq$ 50%
有効逆流弁口面積	<0.2 cm ²	0.2~0.39 cm ²	$\geq$ 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(2012 年改訂版)より転載)(文献 5, 6)より引用)

壁心臓超音波検査の適用を提唱(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)している^{a)}。

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⁹⁾。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^{10,11)}。

以上より、ADPKD の心臓超音波検査による心臓弁膜症スクリーニングは有用であり、特に中等度以上の MR 合併例では、早期発見およびその後の適切な評価と対応により生命予後改善が期待できると考えられる。

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経、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¹²⁾、ADPKD 患者においても LVMi の増加は腎予後と関連する¹³⁾。また、高血圧を呈する ADPKD 患者の 48% に LVH を認める¹⁴⁾。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 autosomal dominant polycystic kidney disease or polycystic kidney, heart valve disease valvular heart disease, screening, echocardiogra or echocardiogram)で 2012 年 7 月までの期間で検索したものを

ベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011 年度合同研究班報告)、弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン(2012 年改訂版)

● 引用文献

1. Ecder T, et al. Nat Rev Nephrol 2009 ; 5 : 221-8.
2. Hossack KF, et al. N Engl J Med 1988 ; 319 : 907-12.
3. Flack JM, et al. Am Heart J 1999 ; 138 : 486-92.
4. Freed LA, et al. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1-7.
5. Bonow RO, et al. J Am Coll Cardiol 2006 ; 48 : e1-e148.
6. Zoghbi WA, et al. J Am Soc Echocardiogr 2003 ; 16 : 777-802.
7. Avierinos JF, et al. Circulation 2002 ; 106 : 1355-61.
8. Enriquez-Sarano M, et al. N Engl J Med 2005 ; 352 : 875-83.
9. Lumiaho A, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 1208-16.
10. Adeola T, et al. J Natl Med Assoc 2001 ; 93 : 282-7.
11. Hadimeri H, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 837-41.
12. Koren MJ, et al. Ann Intern Med 1991 ; 114 : 345-52.
13. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992 ; 41 : 1311-9.
14. Chapman AB. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1292-7.
15. Ecder T, et al. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1113-6.

7) 合併症に対する特殊治療

CQ 14

腫大した多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓療法は、腎容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？

推奨グレード2D 腫大した多発性嚢胞腎に対する腎動脈塞栓療法は、腎容積縮小のために有効であり、その実施を提案する。

● 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、その実施を提案する。

● 背景

ADPKD 患者においては、両側の腎臓に多数の嚢胞が出現し、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、その実施を提案する。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、嚢胞ドレナージ・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 20×34 cm が 10×18 cm まで縮小し、腎嚢胞出血も治まり、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 $19 \times 16 \times 36$ cm が $16 \times 11 \times 29$ cm に、右腎容積 $20 \times 16 \times 36$ cm が $14 \times 7 \times 30$ 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 ± 4.3 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 $13 \times 9.5 \times 19$ cm が $8.5 \times 8.5 \times 15$ cm (46.2%)、左腎容積は $14 \times 10.5 \times 18$ 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、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

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

CQ 15

腫大した多発性肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法は、肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか？

推奨グレード2D 腫大した多発性肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法は、肝容積縮小のために有効であり、その実施を提案する。

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、その実施を提案する。

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、その実施を提案する。しかし、肝 TAE に関してコホート研究以上の研究はなく、肝部分切除術や嚢胞ドレナージ・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℃の発熱が 5 日間程度みられたが、TAE 28 カ月後には、肝容積は TAE 前の $78.8 \pm 17.6\%$ まで減少し、肝嚢胞容積は TAE 前の $70.4 \pm 20.9\%$ にまで減少した。逆に、肝実質容積は $1,205 \pm 250 \text{ cm}^3$ が、 $1,406 \pm 277 \text{ cm}^3$ に増加した。30 例中 6 例の患者は、肝嚢胞感染、腹膜炎、肝不全、

急性白血球病、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 TAE 12 カ月後には、3 例の肝容積は 2.2～10.2% 減少、肝嚢胞容積は 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 $8,270 \pm 3,016 \text{ cm}^3$ が $6,120 \pm 2,680 \text{ cm}^3$ に減少、肝嚢胞容積は、 $7,120 \pm 3,070 \text{ cm}^3$ が $4,530 \pm 2,600 \text{ cm}^3$ まで縮小、肝実質は、 $1,150 \pm 300 \text{ cm}^3$ が $1,590 \pm 450 \text{ cm}^3$ に増加した。21 例中 18 例で有意に肝容積、肝嚢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窩部痛が 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、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.
2. Takei R, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 744-52.
3. Park HC, et al. J Korean Med Sci 2009 ; 24 : 57-61.
4. Wang MQ, et al. Abdom Imaging 2013 ; 38 : 465-73.

CQ 16

腫大した多発性肝嚢胞に対する外科的治療(ドレナージ術、開窓術・部分切除術、移植術)は肝容積縮小を目的とした治療として推奨されるか?

推奨グレード1C 無症状の肝嚢胞に対しての外科的治療は推奨しないが、腹部膨満、胃腸障害、体動制限による ADL 低下などの症状が強い場合には、腫大した多発性肝嚢胞の肝容積を縮小し、症状や QOL を改善する目的に外科的治療を行うことを推奨する。

● 要 約

腫大した多発性肝嚢胞の治療として、ドレナージ術(嚢胞穿刺吸引)、開窓術、部分切除術、移植術が施行される。肝嚢胞が腫大しても肝不全に至ることはまれであり、自覚症状と Gigot 分類(図)による嚢胞の重症度に合わせて治療の適応を検討すべきである。無症状の肝嚢胞に対しての外科的治療は推奨しないが、腹部膨満、胃腸障害、体動制限による ADL 低下などの症状が強い場合には、腫大した多発性肝嚢胞の肝容積を縮小し、症状や QOL を改善する目的に外科的治療を行うことを推奨する。

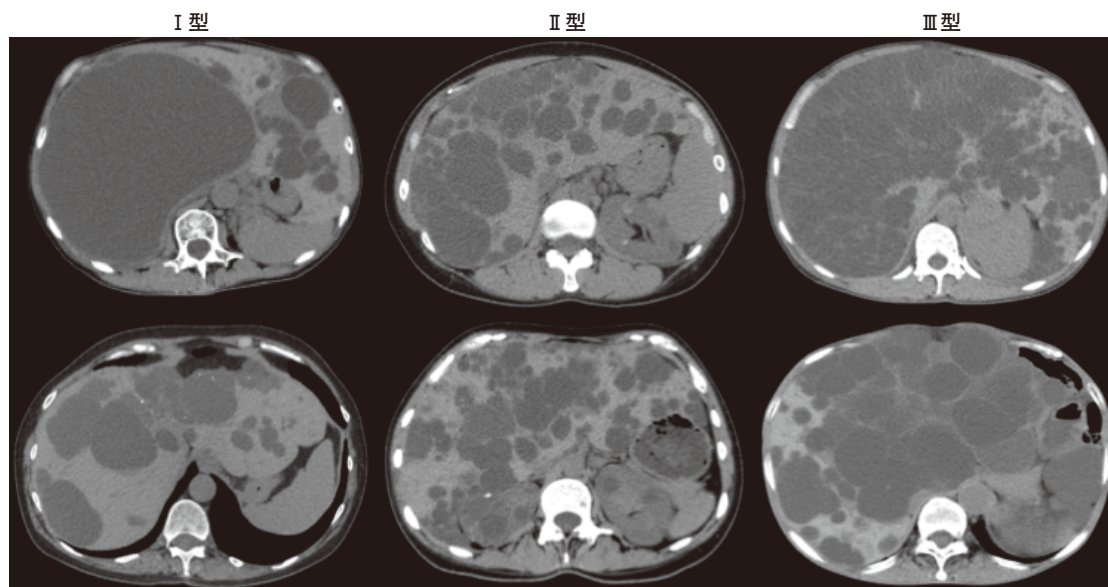


図 Gigot 分類

I 型：嚢胞数は 10 個程度で，肝内の分布は比較的限局しており，2 区域以上の正常肝容積がある．10 cm 以上の大型嚢胞がある．

II 型：小～中型の嚢胞が肝内にびまん性に分布しているが，嚢胞のない正常肝実質がある程度残存している．

III 型：小～中型の嚢胞が肝内にびまん性に分布し，肝実質は嚢胞間に少量しか残存していない．

● 背景・目的

多発性肝嚢胞が進行すると腫大した肝により消化管(胃，腸)が圧迫され，食物の通過障害を生じ，さらに進行すると体動制限による ADL 低下，肺や心臓の圧迫による呼吸障害を生じ，著しく QOL を低下させる．肝嚢胞リスクファクターとしては年齢，女性，過去の妊娠，エストロゲンの使用などがある．肝容積を縮小する治療が症状緩和につながるが，外科的治療は再発や合併症を認める場合もあり，外科的治療が多発性嚢胞肝合併患者に対して推奨されるか検討する．

● 解説

ドレナージ術は嚢胞の直径が>5 cm の場合によい適応となる．ドレナージ術は簡易だが嚢胞内容排液のみでは 100%再発する¹⁾．嚢胞内にエタノール，ミノサイクリン，テトラサイクリンなどの薬剤を注入する硬化療法が併用することで再発率 21%と減るが根治的ではない^{2,3)}．

開窓術は外科的治療のなかでは最も侵襲が少な

く，嚢胞が肝表面に存在する場合に特に有用で有効な治療法で，92%に症状の改善を認める²⁾．しかしながら 24%に嚢胞の再発，22%に症状の再発を認める²⁾．近年は腹腔鏡下の開窓術が行われるようになってきており，開腹術と同等の効果が得られている^{3,4)}．

外科的肝切除はGigot II に有効とされる³⁾．大幅な容積減量が得られ，術直後から 86%の患者に症状改善を認めるが，34%が再発し，また 51%に腹水，胸水，出血，胆汁漏などの合併症を生じ，死亡率 3%と通常の肝切除術より困難な処置である²⁾．

肝移植は唯一根治的である．しかしながら術後 30 日の死亡率が 5%²⁾，術後合併症が 46%⁵⁾に認められるが，5 年生存率が 92%と他の肝疾患の 75%と比較して良好である⁶⁾．多発性肝嚢胞は肝機能が保たれる良性疾患であり，肝移植の適応として末期の腎不全，低栄養，腹水を合併し QOL が著しく障害される場合，肝切除が困難な場合，残存肝実質が 30%以下の場合などをあげている⁷⁾．

多発性肝嚢胞診療ガイドラインでは，Gigot I 型に対してはドレナージ術あるいは開窓術，II 型に対しては肝切除術，III 型に対しては肝移植を第一選択

として推奨するとしている。

以上のように外科的治療は一定の効果はあるが、合併症を認めるため、自覚症状の程度、嚢胞の分布や残存肝実質の程度をしっかりと評価したうえで行うことを推奨する。

● 検索式

検索はPubMed(キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, polycystic liver, liver transplantation, aspiration, sclerotherapy, fenestration, hepatic resection)で、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- a. 多発性肝嚢胞診療ガイドライン, 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「多発肝のう胞に対する治療ガイドライン作成と資料バンク構築」班: 2013年3月

● 引用文献

1. Saini S, et al. AJR Am J Roentgenol 1983; 141(3): 559-60.
2. Drenth JP, et al. Hepatology 2010; 52(6): 2223-30.
3. Garcea G, et al. ANZ J Surg 2016; 83(7-8): E3-E20.
4. Russell RT, et al. World J Gastroenterol 2007; 13(38): 5052-9.
5. van Keimpema L, et al. Transpl Int 2011; 24(12): 1239-45.
6. Gevers TJ, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(2): 101-8.
7. Schnelldorfer T, et al. Ann Surg 2009; 250(1): 112-8.

3 末期腎不全に対する治療

1) 腹膜透析

CQ 17 腹膜透析は ADPKD に対する腎代替療法の選択肢の 1 つとして推奨されるか？

推奨グレード2D 腹膜透析を ADPKD 患者に対する腎代替療法の選択肢の 1 つとして、その実施を提案する。

要 約

従来 ADPKD 腎不全患者では、巨大嚢胞腎にて腹腔容積(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りか明らかでない。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が実情と考えられる。

背景

ADPKD では腫大した嚢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りか明らかでない。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、巨大嚢胞腎にて腹

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が実情と考えられる。

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の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^{3,4,9)}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増量法により、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 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

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

2) 腎移植

CQ 18 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2C 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の実施を提案する。

● 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 群でドナー年齢(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、女性が多かった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 腎移植症例における固有腎摘除術施行時期の比較

	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723 mL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った。

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(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(320 mg vs. 221 mg)、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150 mL¹⁰⁾、338 mL¹¹⁾、平均腎重量3,014 g¹⁰⁾、1,582 g¹¹⁾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、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

なし

● 引用文献

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

疾患概念・定義(病因・病態生理)

要 約

常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝性嚢胞性腎疾患で、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参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嚢胞性腎疾患で、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嚢胞を認めるが、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参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2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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.

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 の徴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 の徴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^{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 皮質髄質境界が消失 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 主に髄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 髄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、嚢胞の髄質局在(すなわち、超音波輝度上昇)が著明である(パターン 2 と 3)。

(二次資料 b)から引用、改変)

もある。二次的に生じる羊水過少も参考所見となる。

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 腎外嚢胞 脳動脈瘤 無症候性経過 片側腎嚢胞 血尿 尿路感染症

(二次資料 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。羊水過少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 への入院が滞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

(二次資料 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嚢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、うっ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%<-2 SD	—	25%<-2 SD	6%(1/18) <-2.5 SD	18%(6/33) <-4 SD	NA
腎機能	4 2% GFR<3% (年齢相当) 13% ESRD	51% GFR<80 (mL/分/1.73 m ²) 16% ESRD	7 2% GFR<3% (年齢相当) 10% ESRD	82%(9/11)GFR<90 (mL/分/1.73 m ²)	42%(14/33)GFR<80 (mL/分/1.73 m 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 1~6)より引用, 一部改変)

symptom)で, 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし, 今回の改訂に際し, 2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した.

● 参考にした二次資料

- 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.
- Garel L. Sonography of renal cystic disease and dysplasia in

infants and children. In : Brodehl J, EhrichJJ(eds), Pediatric Nephrology, Springer, 1984 ; 359-62.

● 引用文献

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

2 出生前診断

● 要 約

生後早期に重篤な徴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 の嚢胞は胎生第 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 の嚢胞は胎生第 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ていることが望まれる。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 [“pre-natal diagnosis” or “antenatal diagnosis”], Humans) で 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。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.

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。

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(%)±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 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。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 死亡における予後因子

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, epidemiology, prognosis)で 2012 年 7 月までの期間で検索し

たものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 参考にした二次資料

- 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.
- Zerres K, et al. J Mol Med (Berl) 1998 ; 76 : 303-9.
- Lonergan GJ, et al. Radiographics 2000 ; 20 : 837-55.

● 引用文献

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

治療に関する CQ

CQ 19 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 2C 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために、その実施を提案する。

要 約

腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために、その実施を提案する。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提案する。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、その実施を提案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、その実施を提案する。

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、その実施を提案す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 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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 20 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 2C 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、その実施を提案する。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、その実施を提案すべきであるが、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提案する。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、肝移植も提案される。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 改善のために提案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、その実施を提案すべきであるが、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 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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)
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)

CQ 21 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 2C 降圧療法は ARPKD の管理のために、その実施を提案する。

● 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、その実施を提案する。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提案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、その実施を提案する。

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、多発性嚢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

2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

● 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)

CQ 22 遺伝子解析は ARPKD の管理において推奨されるか?

推奨グレード 2B 遺伝子解析は ARPKD の管理において、診断困難例、出生前診断必要例などで、その実施を提案する。

● 要 約

ARPKDは単一遺伝子疾患であり、原因遺伝子も*PKHD1*のみであるので遺伝子解析による診断に適している。しかし、今なお種々の理由により、その解析はわが国では困難といわざるを得ない。また、エビデンス全体からみても、典型例における診断は、遺伝子解析を実施しなくても可能である。一方、軽症例や非典型例では診断が困難であり、遺伝子解析による正確な診断の価値が高い。また、典型例の家系においても出生前診断や着床前診断においては遺伝子解析が不可欠であり、その実施をオプションとして提示できる環境の確立が望まれる。

● 背景・目的

重症例では生後早期に致死的経過をたどるARPKDにおいては、正確な診断に基づく管理が望まれる。遺伝子解析はARPKDの管理において推奨されるかを検討する。

● 解説

1. 結論

遺伝子解析はARPKDの管理において、診断困難

例、出生前診断必要例などで、その実施を提案する。

2. ARPKD における遺伝子解析の現状

ARPKDの原因遺伝子が連鎖解析により6p21に存在することが1994年に明らかになり¹⁾、また、原因遺伝子が単一であることも示され、ハプロタイプによる解析により間接的に遺伝子解析が可能となった。しかし、ハプロタイプによる解析では不確実なこともあり、何より患児の検体(DNA)が採取できない場合は実施できない。そのような状況下で、原因遺伝子の同定が望まれ、2002年に2つのグループから独立してARPKDの原因遺伝子*PKHD1*が同定

された²³⁾。それにより、直接塩基配列を調べることで診断可能となった。これまでに、いくつかのまとまった症例数の遺伝子解析結果の報告がなされている。Sanger 法のみ^{4~6)}でなく、SSCP⁷⁾、DHPLC^{8~14)}、MLPA^{15,16)}などにより、効率的に変異が同定されるように工夫されている。これらの報告では、アリルベースで 47~87% の変異同定率であり、今なお 100% の同定率ではない。折しも次世代シーケンサが世に登場した時期に重なり、今後その応用が ARPKD の解析においても威力を発揮するかもしれないが^{17~20)}、それでも ARPKD の遺伝子解析は困難といわざるを得ない。その理由は、*PKHD1* 遺伝子のサイズが大きく、構造や選択的スプライシングのパターンが複雑であること、変異が遺伝子全体にみられホットスポットがないこと、一部を除き各家系がユニークな変異を有すること、大部分が複合ヘテロ変異を有することなどによる。また、ミスセンス変異の病的意義の確認や解釈もしばしば困難である。したがって、技術的には確立していても労力と費用の点から考えて、先に同胞において診断がされている症例、典型例における診断においては、症例管理上利益が乏しく遺伝子解析を推奨すべきとはいえない。しかし、次子の出生前診断、着床前診断には不可欠であり^{21~26)}、その場合は遺伝子解析の実施を考慮せざるを得ない。ハプロタイプに基づく方法も直接塩基配列を決定する方法もそれぞれ一長一短であり、現時点でどちらがよいとはいえないが、すでに原因変異が確定している場合は直接法が確実である。一方、非典型例では診断確定のために遺伝子解析は有用であり、推奨される。

これまでのところ、遺伝子変異の種類と臨床像の関係についての検討では、一定の傾向がみられるものの、その情報の有用性に関しては限定的である^{27,28)}。周産期あるいは生後早期に死亡する重症例においては、大部分両アリルに切断型変異を有する。一方、新生児期を乗り越えて生存する軽症例では、少なくとも片方のアリルにミスセンス変異を有する。しかしながら、両アリルがミスセンス変異であっても重症例もあり、一方のアリルにミスセンス変異を有することが軽症を保証するわけではない。さらに最近、両アリルに切断型ホモ変異を有する独

立した 4 家系において、軽症患者が確認された²⁹⁾。これらの症例では複雑な転写効率の変化が確認され、選択的スプライシングパターンが異なる蛋白間の量的および時間的バランスの違いが、患者の表現型を決定すると推測されている。また、家系内における重症度のばらつきも示されており、修飾遺伝子の存在などが推定されている。複合ヘテロ変異が大部分を占めることも遺伝子変異の種類と臨床像の関係を不明瞭にしている要因の 1 つである。したがって、遺伝子変異の種類と臨床像の関係の推定という点からも、積極的に遺伝子診断は推奨できない。

文献によっては軽症例における変異同定率が低い問題が指摘されており⁸⁾、ARPKD 類似の徴候を示すそれ以外の疾患が検索対象に含まれていたせいかもしれない。近年、多くの症例の解析により変異の分布に関して、遺伝子全体に変異が存在しているもののある程度の部位集積性が見出され、検索する部位をいくつかに分けて段階的に検索し、変異同定効率を高める試みがなされている^{30,31)}。また、複数の患者の検体を混合し(プール DNA)、その解析により変異部位を同定し、その情報により個々の患者の DNA を直接解析するという方法により検索を効率的に実施する方法も示されている³²⁾。地域によっては創始者効果により一定の変異に偏りがみられ、そのため効率的に変異検索を行える可能性が示されている³³⁾。わが国においてそのような現象がみられるかどうかは不明であり、今後の課題である。

PKHD1 変異のよく用いられるデータベースは <http://www.humgen.rwth-aachen.de> にあり、2016 年 5 月 27 日現在のアクセスによると 748 の変異が登録されている。現在、わが国においては海外のような *PKHD1* 遺伝子解析を恒常的に商業ベースで実施する施設は存在せず、臨床的課題である。さらに、出生前診断、着床前診断の実施も含めた遺伝子解析実施体制の確立は ARPKD のみに限らないが重要であり、今後の展開が期待される。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: *pkhd1* AND (genetic analysis OR mutation)) で、期間を限定することなく 2016 年 5 月 10 日に実施した。検索論文

数は291であり、そのうち重要と考えられる文献をハンドサーチで選定した。さらに、検索されなかった論文でも重要と考えられる文献は適宜追加した。

〈検索の実際〉

(“polycystic kidney, autosomal recessive” [MeSH Terms] OR (“polycystic” [All Fields] AND “kidney” [All Fields] AND “autosomal” [All Fields] AND “recessive” [All Fields]) OR “autosomal recessive polycystic kidney” [All Fields] OR “pkhd1” [All Fields]) AND ((“genetic testing” [MeSH Terms] OR (“genetic” [All Fields] AND “testing” [All Fields]) OR “genetic testing” [All Fields] OR (“genetic” [All Fields] AND “analysis” [All Fields]) OR “genetic analysis” [All Fields]) OR (“mutation” [MeSH Terms] OR “mutation” [All Fields])) AND (English [lang] OR Japanese [lang])

● 参考にした二次資料

- a. Sweeney WE Jr, et al. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 675-92.
- b. Sweeney WE, et al. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. 2001 Jul 19 [updated 2014 Mar 06]. In : Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2016. Available from [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/) PubMed PMID : 20301501.

● 引用文献

1. Zerres K, et al. *Nat Genet* 1994 ; 7 : 429-32. (レベル 4)
2. Ward CJ, et al. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 259-69. (レベル 4)
3. Onuchic LF, et al. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1305-17. (レベル 4)
4. Gunay-Aygun M, et al. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 160-73. (レベル 4)
5. Denamur E, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 350-8. (レベル 4)
6. Krall P, et al. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 223-34. (レベル 4)
7. Bergmann C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 76-89. (レベル 4)
8. Rossetti S, et al. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 391-403. (レベル 4)
9. Furu L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2004-14. (レベル 4)
10. Bergmann C, et al. *Hum Mutat* 2004 ; 23 : 487-95. (レベル 4)
11. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 829-48. (レベル 4)
12. Sharp AM, et al. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 336-49. (レベル 4)
13. Bergmann C, et al. *J Med Genet* 2005 ; 42 : e63. (レベル 5)
14. Adeva M, et al. *Medicine (Baltimore)* 2006 ; 85 : 1-21. (レベル 4)
15. Losekoot M, et al. *Hum Genet* 2005 ; 118 : 185-206. (レベル 4)
16. Zvereff V, et al. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010 ; 14 : 505-10. (レベル 4)
17. Zhang D, et al. *Chin Med J (Engl)* 2012 ; 125 : 2482-6. (レベル 5)
18. Hao X, et al. *PLoS One* 2014 ; 9 : e92661. (レベル 5)
19. Xu Y, et al. *Gene* 2014 ; 551 : 33-8. (レベル 5)
20. Tavira B, et al. *Gene* 2015 ; 561 : 165-9. (レベル 4)
21. Zerres K, et al. *Am J Med Genet* 1998 ; 76 : 137-44. (レベル 4)
22. Sgro M, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 ; 23 : 73-6. (レベル 5)
23. Zerres K, et al. *Clin Genet* 2004 ; 66 : 53-7. (レベル 5)
24. Gigarel N, et al. *Reprod Biomed Online* 2008 ; 16 : 152-8. (レベル 5)
25. Lau EC, et al. *J Assist Reprod Genet* 2010 ; 27 : 397-407. (レベル 5)
26. Jang DG, et al. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 ; 37 : 1744-7. (レベル 5)
27. Bergmann C, et al. *Hum Mutat* 2004 ; 23 : 453-63. (レベル 4)
28. Rossetti S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1374-80. (レベル 4)
29. Frank V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1729-36. (レベル 5)
30. Bergmann C, et al. *Hum Mutat* 2005 ; 25 : 225-31. (レベル 4)
31. Krall P, et al. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 223-34. (レベル 4)
32. Tavira B, et al. *Gene* 2015 ; 561 : 165-9. (レベル 4)
33. Lambie L, et al. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 273-9. (レベル 4)

索引

β 遮断薬 30

A

ACE 阻害薬 30
ADPKD 15
ADPKD 1
ADPKD 確定診断 4
ADPKD 家族歴 4
ADPKD 診断基準 4,5
ADPKD 特異的臨床所見 3
ADPKD の生命予後 27
ADPKD の超音波断層像 8
ADPKD 非特異的臨床所見 4
ADPKD 未発症者 19
ARB 30
ARPKD 16,67,70,74
ARPKD の管理 76
ARPKD の診断基準 68
ARPKD の生命予後 73,74
ARPKD の頻度 71
ARPKD の臨床所見 69
Autosomal dominant polycystic kidney disease 16
autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) 1
autosomal dominant polycystic liver disease (ADPKD) 15
Autosomal recessive polycystic kidney disease 16

B

Bear の診断基準 7

C

Ca 拮抗薬 30
CHF 65
congenital hepatic fibrosis (CHF) 65
CT ウログラフィ 12

D

DPM 65
ductal plate malformation (DPM) 65

G

Gigot 分類 58

M

medullary cystic disease of the kidney 15
Medullary cystic kidney disease 16
mitral valve prolapse (MVP) 52
mitral valve regurgitation (MR) 52
MR 52
MRA 11
MR ウログラフィ 12
multicystic dysplastic kidney 15
multicystic kidney 15
multilocular cysts of the kidney 15
MVP 52

N

NBCA 58
N-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) 58
nephrogenic systemic fibrosis (NSF) 12
Nephronophthisis 16
NSAIDs 49
NSF 12

O

oral-facial-digital syndrome 15
Oral-facial-digital syndrome type 1 16

P

Pei の診断基準 7
PKD1 遺伝子 18
PKD1 遺伝子異常患者 13
PKD1 遺伝子の変異 1
PKD2 遺伝子 18
polyvinyl alcohol particles 58

R

Ravine の診断基準 7
RA 系阻害薬 30
renal tubular acidosis 15

T

transarterial embolization 55,57
TSC 15
Tuberous sclerosis complex 16
tuberous sclerosis complex (TSC) 15

V

Von Hippel-Lindau disease 16
von Hippel-Lindau 病 15

ア

アセトアミノフェン 49

イ

移植後新規発症糖尿病 63
移植術 58
遺伝カウンセリング 18
遺伝子解析 76
遺伝子診断 18
遺伝子スクリーニング 18
遺伝性嚢胞性腎疾患 1,16
飲水 31

エ

エタノール 39
円柱 10

オ

嘔気 10
オピオイド系鎮痛薬 38

カ

開窓術 58
片腎摘除術 63
カルシウム代謝異常 10
肝 TAE 57
肝動脈塞栓療法 57
肝内胆管形成異常 65
肝内門脈周囲線維化 65
肝嚢胞 4
肝嚢胞リスクファクター 59

キ

急性疼痛 22
鏡視下固有腎摘除術 64
巨大嚢胞腎 61

ケ

外科的治療 58
結節性硬化症 15,16
血栓塞栓症 63

顕微鏡的血尿 10

コ

降圧療法 29,75

高血圧 9,63

高脂血症 63

高シュウ酸尿症 51

後天性嚢胞性腎疾患 5,15,16

固有腎摘除術 63

シ

糸球体濾過量の低下 25

若年者の画像診断 21

若年性ネフロン癆 5

集合管の拡張 65

シュウ酸カルシウム結石 51

出生前診断 70

症候性 ADPKD 38

症候性単純性嚢胞腎 37

脂溶性抗菌薬 44

常染色体優性遺伝病 18

常染色体優性多発性嚢胞腎 1

常染色体劣性多発性嚢胞腎 5

小児の画像診断 21

初発症状 22

腎 TAE 55

腎移植 63

腎腫大 24

腎髄質石灰化症 15

腎性全身性線維症 12

心臓合併症 52

腎臓痛 4,49

心臓弁膜症 4,52

腎動脈血栓症 55

腎嚢胞 4

腎嚢胞穿刺吸引療法 37

腎嚢胞容積 11

腎予後 26

ス

髄質嚢胞性疾患 5,15

水溶性抗菌薬 44

頭痛 10

ステンレスコイル 56

セ

生命予後 26

責任遺伝子変異 3

先天性肝線維症 65

ソ

僧帽弁逸脱症 52

僧帽弁逆流 53

僧帽弁閉鎖不全症 52

側腹部痛 10

鼠径ヘルニア 10

タ

体細胞変異 1

大腸憩室 10

多飲 24

多尿 24

多嚢胞化萎縮腎 5

多嚢胞腎 5,15

多嚢胞性異形成腎 5,15

多発性肝嚢胞 58

多発性単純性嚢胞腎 5,15,16

多房性嚢胞腎 5,15

胆管異形成 65

単純 CT 11

単純 MRI 12

単純性嚢胞腎 7

たんぱく質制限食 33

蛋白尿 10

チ

超音波検査 11

ツ

ツーヒット 1

テ

低クエン酸尿症 51

ト

頭蓋内動脈瘤のスクリーニング 10

頭蓋内動脈瘤破裂 13

頭部 MR アンジオグラフィ 12

特殊治療 55

トラネキサム酸 48

トルバプタン 34

ドレナージ 46

ドレナージ術 58

ナ

難治性嚢胞感染 46

ニ

肉眼的血尿 10,23

ニューキノロン系抗菌薬 44

尿細管性アシドーシス 5,15

尿酸結石 51

尿潜血反応 10

尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミナーゼ

..... 9

尿中 β₂-ミクログロブリン値 9

尿中蛋白 10

尿濃縮力障害 24

尿路感染 22

尿路感染症 9

尿路結石 4,22,51

ノ

脳血管障害 9

脳動脈瘤 4,40

脳動脈瘤の外科的治療法 42

脳動脈瘤破裂 42

膿尿 10

嚢胞感染 4,22,44

嚢胞縮小減圧手術 38

嚢胞出血 4,22,48

嚢胞穿刺吸引 58

ハ

排泄性腎盂造影法 12

パソプレシン 31

白血球増多 10

発熱 9

破裂脳動脈瘤 42

ヒ

非オピオイド系鎮痛薬 38

非ステロイド性抗炎症薬 49

非透析 ADPKD 患者総数 26

フ

腹部膨満 10

腹膜透析 61,73

浮腫 10

部分切除術 58

ヘ

変異アレル 1

弁膜症 53

ホ

母体血清マーカー検査 20

マ

マイクロコイル	56
慢性疼痛	22

ミ

ミノサイクリン	39
未破裂動脈瘤	13

未破裂脳動脈瘤	40,42
---------------	-------

ム

無症候性未破裂脳動脈瘤	43
無水エタノール	56

ユ

有病率	26
-----------	----

ヨ

腰痛	10
コード化油	58

リ

罹患率	26
-----------	----

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

定価（本体3,000円＋税）

消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

2017年6月15日 第1刷発行

2017年6月30日 第2刷発行

監修.....丸山 彰 一

編集.....厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
難治性腎疾患に関する調査研究班

発行者.....蒲 原 一 夫

発行所.....株式会社 東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4

編集部.....TEL 03-3811-4119 FAX 03-3811-6135

販売部.....TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp 振替口座 00150-7-105704

正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

© Shouichi MARUYAMA, Printed in Japan 2017

印刷・製本/三報社印刷

乱丁、落丁などございましたら、お取り替えます。

・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は（株）東京医学社が保有します。

・**JCOPY**（社）出版者著作権管理機構委託出版物）

本書の無断複製は著作権法上の例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、一般社団法人出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

ISBN978-4-88563-280-8 C3047 ¥3000E

ISBN978-4-88563-280-8
C3047 ¥3000E



9784885632808



1923047030009

定価（本体 3,000 円＋税）

● Nephrotic Syndrome

● IgA

● PKD

● RPGN

● 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



東京医学社