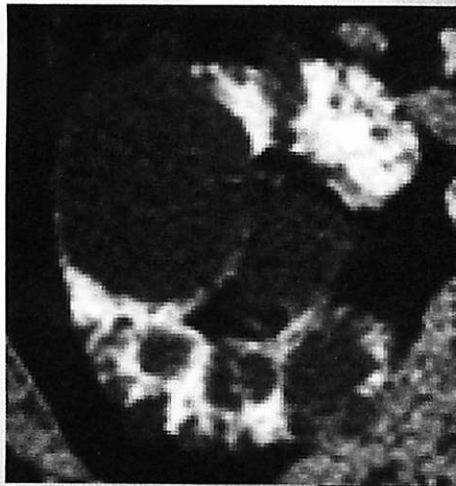


多発性嚢胞腎診療指針 ダイジェスト版

厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班
多発性嚢胞腎分科会



I ADPKD 診療指針

1. 疾患概念と定義

疾患概念と定義：常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は、PKD 遺伝子変異により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・増大し、進行性に腎機能が低下し、70 歳までに約半数が末期腎不全に至る。

遺伝形式：常染色体優性型であり、性別に関係なく遺伝する。家系に本疾患が存在せず突然変異として新たに発症する場合もある。

原因遺伝子：85%の患者が *PKD1* (16p13.3), 15%の患者が *PKD2* (4q21) 遺伝子変異をもつ。

発症機序：優性遺伝性疾患であり、遺伝的に変異のある *PKD* 遺伝子に加えて、正常な *PKD* 遺伝子に生後変異 (体細胞変異) が起こると、尿細管細胞の増殖がおり、やがて嚢胞になると考えられている。

2. 診断基準

1) 診断基準

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少数例に認められるが、特徴的な腎臓形態が認められれば診断できる。

表 1 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。

表 1 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)」)

- | |
|--|
| <p>1. 家族内発生が確認されている場合</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>2. 家族内発生が確認されていない場合</p> <p>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</p> <p>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</p> |
|--|

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

髄質嚢胞性疾患 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

2) 海外の診断基準との比較

表 2 に Ravine の診断基準 (1994 年), Pei の診断基準 (2009 年) を示す。

表 2 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

3) 診断に必要な検査

表 3 に ADPKD 診断における必須項目ならびに検査を示す。

表 3 ADPKD 診断における必須項目ならびに検査

<p>1. 必須項目:</p> <p>1) 家族歴: 腎疾患 (透析移植を含む), 頭蓋内出血・脳血管障害</p> <p>2) 既往症: 脳血管障害, 尿路感染症</p> <p>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</p> <p>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, 浮腫などにも注意を払う.</p> <p>5) 尿検査: 尿一般検査, 尿沈渣, 尿蛋白/尿クレアチニン比</p> <p>6) 腎機能: 血清クレアチニン値, 推算 GFR 値</p> <p>7) 画像検査: 超音波検査 (腹部), 頭部 MR アンジオグラフィ</p> <p>2. 適宜行う検査</p> <p>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</p> <p>2) 身体所見: 鼠径ヘルニア</p> <p>3) 画像検査: 核磁気共鳴断層法 (MRI), コンピュータ断層撮影 (CT), 心臓超音波検査, 注腸検査</p>

4) 画像検査

超音波断層法：診断と評価のための基本的画像検査法。直径 1 cm 以上であれば腎嚢胞を同定することが可能である。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を評価する。

CT, MRI：超音波検査の補助的検査法。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、腎容積測定による経過観察には単純 CT（造影は必須ではない）あるいは MRI が適切である。

頭部 MR アンジオグラフィ (MRA)：頭蓋内動脈瘤のスクリーニングを行う。

5) 鑑別診断

多発性単純性腎嚢胞、後天性嚢胞性腎疾患、結節性硬化症、常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) などの除外すべき疾患を鑑別する。

6) 遺伝子診断

原因遺伝子である *PKD1*, *PKD2* の遺伝子解析は容易ではなく、発症前診断の有用性が認められていないため、一般的に ADPKD の診断を目的とした遺伝子検査は行わない。

7) 小児ならびに若年者での診断

有効な治療法がない現時点では、小児ならびに若年者に対する診断を積極的に行う根拠は少ない。しかし小児ならびに若年者から高血圧を認める場合もあること、小児で高血圧を発症している患者は正常血圧患者と比べて有意に腎臓が大きくなること、早期発症の重篤な例も少数認めることから、一般健康診断としての血圧測定や検尿は行い、画像診断は家族より求められた場合には行ってもよいと思われる。

3. 疫学

ADPKD の頻度は 3,000~7,000 人に 1 人と考えられている。本邦の透析患者における導入原疾患別割合では 2~3% を占める。典型的な常染色体優性型遺伝形式を示し、男女差はない。*PKD1* 遺伝子変異が多く、本邦の ADPKD 患者の 78% は *PKD1* 遺伝子変異である。ヨーロッパでは ADPKD の約 85% が *PKD1* 遺伝子変異、残り約 15% が *PKD2* 遺伝子変異である。最近の CRISP 研究における遺伝子変異解析でも同様であり、上記の疫学調査を裏付けるものであった。

4. 臨床的特徴

1) 初発症状

ほとんどが 30~40 歳代まで無症状で経過する。自覚的な初発症状として外傷後（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、腹痛・腰背部痛、腹部膨満などがあげられる。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。

2) 腎症状

① 自覚症状

疼痛：急性および慢性の腹痛あるいは側腹痛はよくみられる自覚症状の一つである。急性の腹痛は、嚢胞感染や腎実質の感染、尿路結石、嚢胞出血が原因となる。慢性の腹痛は、より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。ただし腎臓の重さによる脊椎や腰背筋の負担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稀ではない。頻度的には腹痛（約 60%）より腰痛（約 70%）の方が多。これらの嚢胞自体に由来する疼痛は、通常は非ステロイ

ド系消炎鎮痛薬でコントロール可能である。

腹部膨満：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：肉眼的血尿は頻度の高い尿異常で本症経過中に 35～50%の症例で認められる。ときに初発症状となることもある。その多くは，もともと血流に富む嚢胞を栄養する細血管からの出血，嚢胞の破裂が尿細管を含めた尿路へ流出することが原因である。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。

蛋白尿：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。

③腎機能障害

濃縮力障害：糸球体濾過率が正常な早期においても尿濃縮力障害をきたす。

糸球体濾過値の低下，腎不全：多数～無数の嚢胞により腎腫大が顕著になるまで，糸球体濾過値はネフロンの代償のために正常である。40歳頃から糸球体濾過値が低下し始め，その低下速度は平均 4～6 mL/min/年といわれている。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。

1. 遺伝因子（原因遺伝子が PKD1の方が 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

5. 治療

1) ADPKD に対する薬剤の臨床治験

現在，嚢胞形成機序に対して作用する薬剤の臨床治験が行われている。

バゾプレシン V2 受容体拮抗薬（トルバプタン）：動物モデルにおいて嚢胞腎で増加する cAMP を減少させ，嚢胞形成を抑制する。国際的Ⅲ相臨床治験（Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of PKD and Outcomes (TEMPO)）が，進行中である。

ソマトスタチンアナログ（オクトレオチド）：ソマトスタチン受容体に結合し，cAMP の産生を抑制し，嚢胞形成を抑制する。腎嚢胞以外にも肝嚢胞に対する抑制効果も認められている。海外で臨床研究が現在行われている。

mTOR 阻害薬（シロリムス，エベロリムス）：PKD 動物モデルならびに ADPKD 患者で腎移植後肝嚢胞の増大を抑制することが報告され，シロリムスとエベロリムスの臨床試験が欧州で行われたが，腎嚢胞増大と腎機能低下を改善する効果は認められなかった。

2) 進行を抑制する治療

①降圧療法

高血圧を有する患者は正常血圧の患者より腎機能悪化速度が速いことが知られており，適切な降圧療法は進行を抑制する可能性があるため重要である。

②飲水の励行

嚢胞の進展にバソプレシンを介した cAMP の増加が細胞増殖に関与していることから、水分負荷がバソプレシンの分泌を抑制する機序が期待されており、水分摂取は十分に行うことが望ましい。しかし、過剰の水分摂取が嚢胞増大を抑制することは人間にて証明されていないこと、腎機能低下や心機能低下がある場合には溢水や低 Na 血症をもたらす可能性もあるので、医師の管理の下に行うことが望ましい。さらに脱水は腎機能悪化要因であり、尿路結石や尿路感染の予防のためにも、少なくとも渇水状態などのバソプレシンの分泌刺激が維持される状況は避けるような生活習慣が望ましい。

③蛋白制限食

腎障害の進展抑制に蛋白制限食が行われるが、本症における有効性は確立していない。ただ少なくとも蛋白の過剰摂取は控えることが推奨される。

6. 合併症とその対策

1) 高血圧

50～80%に合併する。腎機能障害のないときから認められ、発症年齢は本態性高血圧よりも若く、小児でも35%程度の頻度で見られる。成因としてはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) の関与が強く示唆されており、嚢胞の進展により腎内の血管系の圧迫などによる虚血や髄質部障害などが RAAS の刺激となっている可能性がある。

治療：まず減塩が必要であり、塩分摂取量 6g/日を目標とする。降圧目標値は日本高血圧学会高血圧治療ガイドラインに従って 130/80 mmHg 未満が推奨される。降圧薬はその病態に RAAS が大きな関わりをもっており、RAAS の阻害薬が推奨される。厚生労働省の進行性腎障害調査研究班の研究結果で、ARB (angiotensin receptor blocker) は CCB (calcium channel blocker) と比較して腎機能を悪化させる程度が少ないことが報告されており、第一選択薬として ARB を推奨する。降圧自体が腎機能の悪化を抑制するかどうかの明らかなエビデンスはない。心機能の悪化予防や蛋白尿、微量アルブミン尿の軽減には効果が認められており、間接的に心血管系合併症や腎機能への影響が示唆されている。そのため米国では降圧目標 120/80 mmHg 未満とすることが推奨されている。

2) 肝嚢胞

肝臓は腎臓に次いで嚢胞の好発部位である。MRI 診断では約 80%の患者に肝嚢胞が存在し、加齢とともに数と容積が増加する。肝嚢胞の頻度は、女性では 80～90%、男性では約 80%である。男性に比較し女性、さらに経産婦において肝嚢胞の増大は顕著な傾向にある。

症状：通常無症状で肝機能障害を伴うことは少ないが、嚢胞感染や嚢胞内出血のために急性の腹痛・背部痛の原因となることがある。また著しい腹部膨満、横隔膜挙上による頻呼吸、消化管通過障害からの栄養障害、胆道・門脈系圧迫による門脈圧亢進症、黄疸などの肝障害が出現することがある。

治療：嚢胞ドレナージ術、嚢胞液吸引と硬化剤注入療法、肝動脈塞栓術、(腹腔鏡下あるいは外科的)肝嚢胞開窓術、肝部分切除、肝移植なども考慮される。

3) 脳動脈瘤、くも膜下出血

ADPKD では血管性中枢神経障害 (脳出血、くも膜下出血、脳梗塞、脳内血管障害など) の頻度が一般より高い。脳動脈瘤の頻度は、一般人口では 1%であるが、ADPKD では脳動脈瘤の家族歴がある場合で約 16%、家族歴がない場合でも約 6%の高頻度であると報告されている。さらに脳動脈瘤破裂の頻度は、ADPKD 患者全体で約 1/2,000 人・年であり、一般に比べて約 5 倍の頻度である。脳動脈瘤破裂による死亡率は ADPKD 患者の 4～7%である。くも膜下出血の発症年齢は、平均年齢は 41 歳で一般の 51 歳に比して有意に

若いことなどが報告されている。

特徴：部位としては、一般に内頸動脈に多いが、ADPKD では中大脳動脈と前交通動脈に多い。大きさは、比較的小さく、ほとんどは 10 mm 以下である。脳動脈瘤破裂患者の特徴として、家系内集積する傾向がある。また 54% の症例で腎機能が正常の時に、26% の症例で血圧が正常範囲であるにも関わらず破裂している。

スクリーニング：対象としては、致命的合併症であるため、ADPKD の診断がなされた時点で MRA を施行するのが望ましい。スクリーニング検査の間隔は、10 mm 以下の動脈瘤で家族歴がない場合であっても 0.05%/年の割合で破裂するという報告もあることから、3~5 年間隔で検査をすることが望ましい。

未破裂脳動脈瘤の経過観察ならびに治療：破裂脳動脈瘤の大きさは 5 mm 未満で 19%、5~9 mm で 33%、10~24 mm で 26%、25 mm 以上で 22% という報告があり、サイズの小さな動脈瘤でも破裂の危険はある。このため未破裂脳動脈瘤が発見された場合には脳神経外科へ紹介する。治療として外科的クリッピングとコイル塞栓術を比較すると、合併症はコイル塞栓術の方が少ないが、長期予後は外科的クリッピングの方がよいとされている。

4) 嚢胞感染

30~50% の ADPKD 患者が経験する。閉鎖腔の感染のため難治性となり再燃を繰り返すこともあり、重要な合併症の一つである。

症状：一般的に高熱、腹痛（感染性嚢胞に一致した限局性疼痛）を認める。原因はグラム陰性桿菌による感染が多い。

診断：細菌培養検査によるが、尿培養はしばしば陰性である。血液培養ならびに嚢胞穿刺液の培養が有用である。特定される起炎菌としては大腸菌が多い。再燃を繰り返すこともあり、その場合は画像診断などで感染嚢胞を特定し、嚢胞ドレナージなどを積極的に行うことが推奨される。造影 CT での嚢胞壁の増強効果、MRI で T1 強調画像 (T1WI)、T2 強調画像 (T2WI) でより高信号を呈し、さらに拡散強調画像 (DWI) で高信号が確認できれば診断はより確かになる。さらに最近では FDG-PET/CT の有用性も報告されている。

治療：治療としては、①抗生剤治療、②嚢胞ドレナージ術、③外科的治療がある。抗生剤は脂溶性のものが嚢胞内への透過性が良好であると報告されており、キノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系が好ましいが、水溶性のペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系抗生剤が有効な場合もある。

5) 嚢胞出血

嚢胞出血は嚢胞内血管の破綻による。疼痛や血尿が持続する場合には、CT や MRI 検査を行う。出血した嚢胞は MRI では T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で低信号を示す。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。貧血が進行し輸血が必要となるような場合には腎動脈塞栓術や外科的手術を考慮する。

6) 尿路結石

ADPKD 患者の男性の 21%、女性の 13% に認められるという報告がある。結石を合併する患者の腎容積は大きい。中高年での発症、疼痛、血尿などの症候に一般人と違いはないが、尿酸もしくは尿酸含有結石が 50% を超えるほど高頻度に認められる。

診断：単純 CT が最も有用である。超音波検査は診断能に劣る。合併症である尿路閉塞による水腎症、尿管拡張に対しては通常人と同じく対処する。

治療：水分摂取の指導、尿酸結石に対してアロプリノールやクエン酸製剤の投与などを考慮する。非侵襲的治療として一般の尿路結石患者と同様に治療する。

7) その他

- ①肝・腎以外の嚢胞：肝・腎以外の臓器として膵臓，脾臓，甲状腺，くも膜などにも嚢胞が形成されるが，多くの場合は無症状である。
- ②心臓合併症（心臓弁膜症を含む）：左室肥大，僧帽弁および大動脈弁閉鎖不全症がしばしば認められる．特に PKD1 遺伝子異常では僧帽弁閉鎖不全症，僧帽弁逸脱症が有意に多い。
- ③大腸憩室：高率に合併し，多発性であることが多い．さらに透析患者では他疾患と比較して憩室炎の発症や憩室穿孔の頻度が高い。
- ④鼠径ヘルニア：鼠径ヘルニアをはじめとする腹部のヘルニアを高率に合併する（一般人の約 5 倍の頻度）。
- ⑤総胆管拡張症：高率に総胆管拡張を伴うことが報告されている。

8) 妊娠

男性，女性ともに健常人とほぼ同様であり不妊症をきたすことは少ない．通常，妊娠，出産を迎える 20～30 歳台では，血圧，腎機能・肝機能は正常であることが多く，健常人と同様の妊娠経過をたどることが多い．問題となるのは，①嚢胞により肝臓・腎臓が腫大し腹部に十分なスペースが確保できない，②腎障害，③高血圧による妊娠高血圧症の合併である．

9) 合併症に対する特殊治療

①肝腎動脈塞栓術

A. 腎動脈塞栓術

嚢胞を栄養する血流を遮断することにより嚢胞を縮小させる目的で行われているのが腎動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization (TAE)）である。

既に透析療法に導入され，尿量が 500 mL/日未満の症例が対象とされる．尿量が維持されていても，症状が強く患者本人が希望した場合は，治療後尿量が減ることの了解のもとに行われる．透析導入前であっても保存的加療にて腎嚢胞出血が遷延する場合は出血部位のみを選択的に行うこともある。

B. 肝動脈塞栓術

肝嚢胞が集簇している場合が良い適応である．超音波ガイド下で行う嚢胞液吸引と硬化剤注入療法，腹腔鏡下開窓術，外科的開窓術と肝部分的切除術の併用，肝移植などの外科的治療の選択枝などを説明したうえで行われる．多量の腹水貯留症例や嚢胞の集簇性のない症例では効果が乏しく，肝不全症例（総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上）では逆に急激に肝不全が進行するため注意が必要とされている．治療効果：嚢胞縮小効果は腎臓に行く場合に比べて乏しいが部分的な縮小効果は得られている．また肝嚢胞が縮小することによって二次的な残存肝臓の肥大効果が期待される．

②肝嚢胞開窓術・肝切除術

胃が圧迫されて食事が取れない場合などの腹部圧迫症状がある場合や胆管が圧迫されることが予想される場合に肝嚢胞開窓術・肝切除術の適応となる．

③肝移植

他の肝疾患と異なり，肝不全兆候は移植適応基準にならず，出血・反復性感染や肝腫大による症状（腹痛・歩行困難・大血管の圧迫・食事摂取不良・呼吸困難）をもとに日常生活活動（Activities of Daily Living：ADL）を総合的に判断して適応が決定される．移植施設への紹介が時期を失うことが多いため，経時的な内科—移植外科連携による ADL ならびに（皮下脂肪量・筋肉量・骨密度測定などによる）栄養状態の把握が至適移植時期決定につながる．手術では腫大した肝臓の摘出に難渋する．肝動脈塞栓術などの先行する治療が肝周囲の強固な癒着を招来し，移植手術をさらに難しくする可能性があることに留意する．移植後生存

率は脳死・生体移植とも 65～100%であり、術前状態、手術の難易度、得られる肝グラフトの質が影響する。術前から腎不全を合併している例では脳死ドナーによる肝腎同時移植が最善の治療法となる。

④腎移植

先天性疾患であり腎移植後に再発することがないため、腎移植のよい適応である。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良い。手術では腎臓が非常に大きい場合は同時に片腎（稀に両腎）を摘出する。5 年生着率は 95%を超えており、他疾患との差はない。

7. 予後、予後判定基準など

腎障害の進行に関与する因子として、①男性、②PKD1 遺伝子変異、③発症年齢、④高血圧・左室肥大の合併、⑤肝嚢胞の合併、⑥4 回以上の妊娠歴、⑦肉眼的血尿、⑧尿路感染、⑨蛋白尿、⑩腎容積などがあげられる。

8. 遺伝相談

本邦では、ADPKD に関する遺伝相談が患者や対象者にどのような効果をもたらすかを検証した報告は少ない。遺伝相談は早期診断と密接に関連している。ADPKD では腎機能障害をきたす以前から高血圧合併頻度が高いため、今後早期からの高血圧治療介入による腎機能保持や脳動脈瘤破裂予防の効果、さらには腎嚢胞拡大を抑制する根本的な新たな治療法が確立すれば、遺伝相談や早期診断を行う意義は大きくなる。以上の状況を考慮したうえで、患者本人や家族が希望した場合は遺伝相談の専門家によるカウンセリングが行われるべきである。

II ARP KD 診療指針

1. 疾患概念と定義

常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARP KD) は、PKHD1 遺伝子変異により、新生児期から腎集合管の拡張による両側腎臓の腫大と胆管の異形成ならびに門脈周囲の線維化を含む肝臓の異常を認める遺伝性嚢胞性腎疾患である。遺伝形式は常染色体劣性型である。

2. 診断

1) 一般的な診断方法

実際的にはエコー所見が最も簡便で診断に有用である。嚢胞は通常小さく 2 mm 未満で microcyst と呼ばれる。嚢胞というより尿細管の拡張が主であり、びまん性に存在するためぼこぼことした低エコー像ではなく全体に高エコー輝度になるのが特徴的である。肉眼で確認できるものは macrocyst と呼ぶが、直径 2 cm 以下が多い。表 4 に ARP KD における典型的な腎超音波所見を示す。一部に ADPKD 様の腎嚢胞を示す症例もみられる。

典型的エコー所見と同胞の本疾患既往があれば診断は確定的である。両親の近親婚も重要であるが、本邦では近親婚の頻度は少なく、複合ヘテロ変異による症例の存在もある。両親に腎嚢胞が存在しないことも重要な確認事項である。ただし ADPKD の腎嚢胞が遅れて出現する場合もあり、両親の年齢が 30 歳以降にお

表 4 ARPKD における典型的な腎超音波像

パターン 1	著明な腎拡大
	全体のエコー輝度上昇
	皮質髄質境界が消失
	中心エコーの消失
	直径 2 cm 以下の嚢胞がみられる
パターン 2	著明な腎拡大
	主に髄質のエコー輝度上昇
	直径 2 cm 以下の嚢胞がみられる
パターン 3	中等度の腎拡大
	髄質に限局したエコー輝度上昇
	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、エコー輝度上昇）が著明である（パターン 2 と 3）。	

いてこの情報の意義が高まる。

2) 除外診断を要する場合

腎に多発性に嚢胞を認める疾患は多数存在し、そのいずれもが鑑別診断となる。

3) 遺伝子診断

患者家系においては連鎖解析やハプロタイプ解析に基づく間接的な遺伝子診断を含めて遺伝子診断は可能であるが、時間と費用の負担が大きいことや商用化されていないことなどから本邦ではほとんど行われていない。

4) 診断基準

国際的によく使用されている診断基準の邦訳を表 5 に示す。1995 年に日本腎臓学会が示した ARPKD の診断基準もほぼ同じ内容である。

表 5 ARPKD の診断基準

- | |
|---|
| <p>1 に加えて 2 の一項目以上を認める場合に ARPKD と診断する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 |
|---|

5) 原因遺伝子

染色体 6p21.1-p12 に存在する *PKHD1* (polycystic kidney and hepatic disease1) である。多彩な臨床像にも関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。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蛋白である。PKD1・PKD2 遺伝子と同様に繊毛 (cilia) に局在するため、ciliopathy の一つと考えられる。

3. 疫学

10,000~40,000 人に 1 人である。*PKHD1* 遺伝子変異の頻度は約 70 分の 1 と報告されている。

4. 臨床的特徴, 病理

1) 遺伝について

遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり性別に関係ない。*PKHD1* 変異遺伝子と正常遺伝子をもっている両親 (ヘテロ接合体) から、両者の変異遺伝子を受け継ぐと発症する。同胞が本疾患であった場合、次子が本疾患である確率は 4 分の 1 である。両親から *PKHD1* 変異遺伝子と正常遺伝子を受け継いだ場合には、両親と同じように発症せず保因者になる。ARPKD の家系において、罹患していない子が変異遺伝子の保因者である確率は 3 分の 2 である。

2) 臨床的特徴・管理の実際

エコーで妊娠第 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。大部分は新生児期に症候を示す。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)。胎児エコーにより ARPKD が疑われれば、出生後の管理を念頭に置いて、NICU への入院が遅滞なく行えるように手配する。人工換気を含む文字通りの集中治療を要する。

腎機能が廃絶している場合は両腎摘ととも腹膜透析カテーテルを挿入し、腹膜透析を施行する。腹膜透析がうまく行えない場合、血液透析も選択せざるをえない。

乳児期およびそれ以降、腎の拡大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。腎機能障害が軽度であっても大部分の症例に尿濃縮能の障害があり、脱水に注意が必要である。

ARPKD の臨床所見に関するこれまでの文献のまとめを表 6 に示す。

3) 病理

ARPKD においては、集合管の拡張と、胆管の異形成と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。集合管上皮細胞は過形成を示し、異形性はない。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。

5. 合併症とその対策

1) 高血圧

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。

2) 先天性肝線維症

拡張した肝内胆管が嚢胞様にみえるが、肝嚢胞は認めない。生命予後の改善と腎不全管理の進歩により、門脈圧亢進症が問題となる症例が増加している。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。エコーによる観察が非侵襲的で有用

表 6 ARPKD の臨床所見

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

である。細菌性胆管炎が致命的になりえる合併症の一つであり、生後数週の患児の報告もある。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。

3) 肺低形成

種々の程度の肺低形成を伴い、そのため最重症ではしばしば出生直後に死亡する (Potter 症候群)。

6. 治療

1) 根本的治療

疾患特異的治療は確立されておらず、個々の症例に応じた支持・対症療法が中心となる。小児、特に乳幼児の末期腎不全管理が必要なことが多く、しばしば困難である。

2) 進行を抑制する治療

①降圧療法

高血圧の治療が重要で、ACEI や ARB の効果が期待できるが、小児、特に新生児・乳児・幼児における安全性は確立しておらず、リスクとのバランスを考慮した上で使用する。Ca 拮抗薬も降圧効果が期待でき必要に応じ使用する。

②飲水の励行

病態的には有効と考えられるが、腎不全が存在する小児では実施しにくい。

3) 合併症に対する特殊治療

①腎移植：末期腎不全の症例では、可能であれば早期の腎移植が望ましい。

②肝移植：必要により肝移植が適応となる。

7. 予後

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。海外では生後 1 カ月間生存した症例について、生後 1 年の腎生存率が 86%、15 年で 67%と報告されている。1990 年以降に出生した 153 例における解析では、生後 1 月間の死亡率が最も高く、全死亡症例 36 例中 21 例 (58%) がこの期間に死亡している。生後早期の乳児における疾患管理の改善と末期腎不全治療の進歩により、さらに今後予後が改善されることが期待される。

8. 遺伝相談

ARPKD の診断が確定あるいは推定される場合、遺伝相談の対象となる。

執筆者一覧

進行性腎障害に関する調査研究班

班 長 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

多発性嚢胞腎分科会

分科会会長 堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科
奴田原紀久雄 杏林大学医学部泌尿器科
武藤 智 帝京大学医学部泌尿器科
望月 俊雄 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎臓内科
乳原 善文 虎の門病院腎センター内科
香村 衡一 国立病院機構千葉東病院泌尿器科
木村 理 山形大学医学部器官機能統御学講座消化器・一般外科学分野
嶋村 剛 北海道大学大学院医学研究科消化器外科・一般外科
田邊 一成 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科
土谷 健 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎臓内科
成田 一衛 新潟大学医歯学系総合研究科腎・膠原病内科（第二内科）
中西 浩一 和歌山県立医科大学小児科
西尾 妙織 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野・第二内科
堅村 信介 三重大学大学院医学系研究科循環器・腎臓内科学
花岡 一成 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
東原 英二 杏林大学医学部泌尿器科

多発性嚢胞腎診療指針—ダイジェスト版

平成 23 年 1 月発行

発行人……………松尾清一

編 集……………厚生労働省難治性疾患克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究班

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

電話：052-744-2182 FAX：052-744-2184

制 作……………株式会社 東京医学社
