

厚生労働省進行性腎障害調査研究班

多発性嚢胞腎診療指針

2010年8月

執筆者(五十音順)

乳原 善文	虎の門病院腎センター内科
香村 衝一	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	新潟大学医学部系腎・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学講座
西尾 妙織	北海道大学大学院医学研究科内科学講座 免疫・代謝内科学分野・第二内科
奴田原紀久雄	杏林大学医学部 泌尿器科学教室
堅村 信介	三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 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
堀江 重郎	帝京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

I. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 診療指針

1. 診療のポイント

1) 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、70歳までに約半数が末期腎不全に至る。

2) 診断

- 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。
- 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、経過観察には単純CTあるいはMRIが適切である。

- 頭蓋内動脈瘤のスクリーニングには頭部MRアンジオグラフィ(以下、MRA)を用いる。

- 一般的にADPKDの診断を目的とした遺伝子検査は行わない。

- 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。

3) 疫学

- ADPKDの頻度は3,000~7,000人に1人である。
- わが国の透析患者における導入原疾患別割合の2~3%である。
- 典型的な常染色体優性型遺伝形式を示し、男女差はない。

4) 臨床的特徴

- ほとんどが30~40歳代まで無症状で経過する。

- 初発症状として肉眼的血尿、腹痛・腰背部痛、腹部膨満、高血圧が多い。
- 急性の腹痛は感染、尿路結石、嚢胞出血が原因のことが多い。
- 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が、腎機能への影響を十分に考慮して使用すべきである。
- 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。

5) 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数の代償のために正常であり、40歳頃から糸球体濾過値が低下し始める。
- 末期腎不全に対する治療は他の原因による腎不全症例と同様である。

6) 治療

- 現在、嚢胞形成機序に対して作用し、保険収載されている薬剤はないが、いくつかの薬剤を用いて臨床治療が開始されている。
- 進行を抑制する治療として降圧療法、飲水の励行が推奨される。
- 特殊な治療としては腎・肝動脈塞栓術、肝嚢胞開窓術・肝切除術、肝移植などが行われている。

7) 合併症

- 高血圧は高率に合併し、腎機能が低下する以前から合併することが多い。早期から厳格な血圧管理が推奨される。
- 肝嚢胞は高率に合併するが、臨床的に問題となることは少ない。ただし巨大肝嚢胞に対しては、早期からの専門医受診が推奨される。
- 脳動脈瘤は健康人に比べて合併率が高く、致死性の合併症のため、MRAによるスクリーニングが推奨される。
- 嚢胞感染は閉鎖腔感染のため難治性となり、再燃を繰り返すこともあるため、嚢胞ドレナージなども含めた厳格な治療が望まれる。
- その他、嚢胞出血、尿路結石、膵臓、脾臓、甲状腺、クモ膜など肝・腎以外の嚢胞、心臓弁膜症を含む心臓合併症、大腸憩室、鼠径ヘルニア、総胆管拡張症などの頻度が比較的高い。

8) 予後判定基準

- 腎障害の進行に関する因子は、男性、*PKD1* 遺伝子変異、発症年齢、高血圧・左室肥大の合併、肝嚢胞の合併、4回以上の妊娠歴、肉眼的血尿、尿路感染、蛋白尿、腎容積などがある。

2. これまでの指針から改定したポイントのまとめ

- 1) 「CKD 診療ガイド」に準じて改定した。
- 2) ADPKD 診療の場における重要事項を本文に記載し、一般医・コメディカルスタッフにも理解しやすいようにした。
- 3) 専門的な事項に関してはコラムを設け、専門医の疑問を解決できるように心がけた。
- 4) この数年間で病態解明が進んだことにより、臨床治療を含めた治療法にも拡がりを見せており、それに見合った内容での診療指針の改定を行った。
具体的には、
- 5) 診断、特に除外診断をより深く言及し、患者の子の診断に対するエキスパートオピニオンまで記載した。
- 6) 遺伝について一般医・コメディカルスタッフにも理解しやすいように記載した。
- 7) 本疾患に特異的な治療については、実際に診療を行っているエキスパートに執筆をお願いし、具体的な方法についても記載した。
- 8) 特異的な合併症も多いが、時代の変化に合わせて最新の情報を提供することを心がけた。

3. 疾患概念と定義

- 1) 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(図1)。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、70歳までに約半数が末期腎不全に至る。
- 2) 遺伝形式は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。
- 3) *PKD* 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⁾(図2)。

コラム 1

【PKD 遺伝子変異と発症様式】

家族性の場合には、患者である両親どちらかの変異遺伝子を受け継いでいる(図3)。両親は変異遺伝子と正常遺伝子の両方を持っているため、それを受け継ぐ確

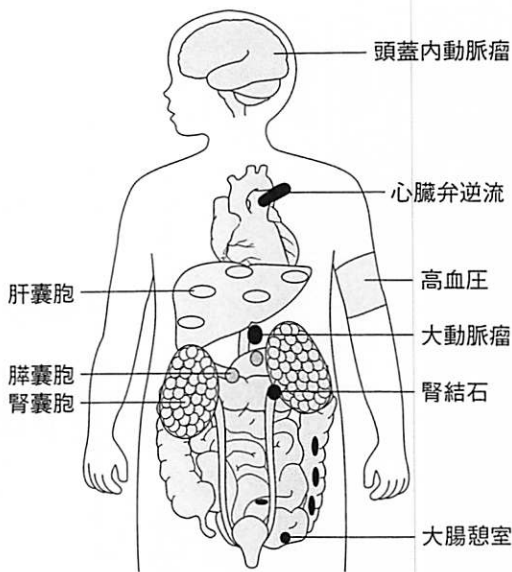


図 1 ADPKD の臨床所見

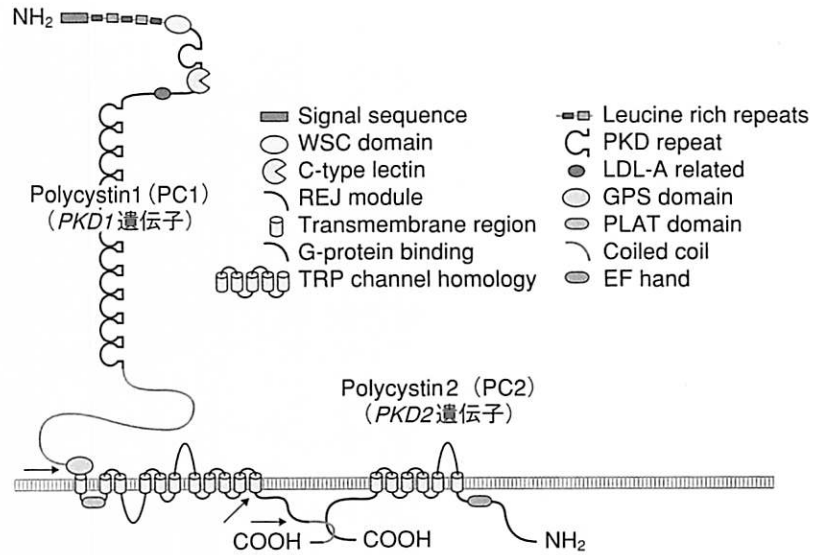


図 2 ADPKD の原因遺伝子 (*PKD1*, *PKD2*) の産生蛋白 (polycystin 1 : PC1, polycystin 2 : PC2) の構造

両者はともに細胞膜貫通蛋白であり、尿流を感知する機械的センサーの働きをもつ PC1 からカルシウムイオンチャネルの働きをもつ PC2 へシグナルが伝達される。

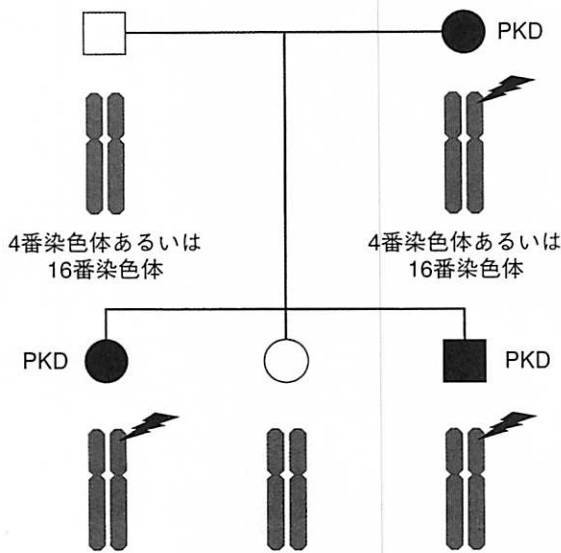


図 3 ADPKD の家系図(例)

母親のもつ 4 番染色体あるいは 16 番染色体にある *PKD* 遺伝子の異常を受け継いだ子供(長女と長男)が PKD を発症する。

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、その逆もありうる。

1) 体細胞変異(ツーヒット)(図 4)

①嚢胞の形成は嚢胞腎の原因遺伝子 (*PKD1* あるいは *PKD2*) が働かなくなることで始まる。両親から受け継ぐ 2 つの遺伝子のうち、1 つが病気遺伝子、もう 1

つは正常遺伝子を持っている(体のすべての細胞一つ一つが(病気・正常)*PKD* 遺伝子の組み合わせ)。正常な遺伝子が働いている間は嚢胞形成は起こらない。

②生まれてから腎臓の尿細管細胞において正常な *PKD* 遺伝子に変異(体細胞変異)が起こる、すなわち尿細管細胞において(異常・異常)*PKD* 遺伝子の組み合わせになる(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)を決めるといふ本来の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⁾(図 5)。

2) 発症年齢

ツーヒットは同時に起こるのではなく、生まれてから少しずつ起こる。できた嚢胞もゆっくりと大きくなっていく。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。このため、子供の頃は画像診断(超音波や CT)で確定できない場合がある。

3) 同一家系内での臨床症状の違い

嚢胞はツーヒットにより徐々に発生し、大きくなり方も人それぞれである。このため、同じ家系のなかでも一人ひとりの進行速度は異なる。

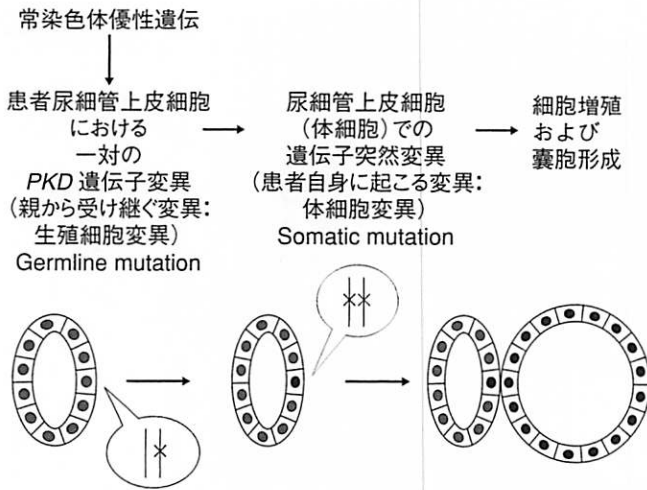


図4 ADPKDにおける遺伝子異常と嚢胞形成

常染色体優性遺伝のため、患者の親から受け継ぐ変異PKD遺伝子とともに正常の親から正常PKD遺伝子を受け継ぐ。その正常なPKD遺伝子に起こる体細胞変異(腎臓の尿細管細胞)により、両親から受け継いだPKD遺伝子の機能が完全に喪失して初めて嚢胞形成が始まる。

4. 診断基準

A. 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

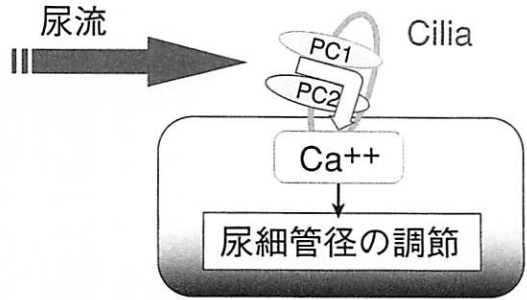


図5 Polycystin1(PC1), polycystin2(PC2)による尿細管径の調節

尿流を感知する繊毛(cilia)に局在するPC1とPC2は共役してカルシウムイオン(Ca⁺⁺)を細胞内に流入させることにより尿細管径の調節を行っている。

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⁾。

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。

B. 海外の診断基準との比較

表2にRavineの診断基準(1994年)^{2,3)}、Peiの診断基準(2009年)⁴⁾を示す。

C. 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適宜行う検査を示す。

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)」)

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
- ・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

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

表 3 ADPKD 診断における必須項目ならびに検査

1. 必須項目
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) 既往症：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、浮腫などにも注意を払う。
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：血清クレアチニン値、推算 GFR 値
7) 画像検査：超音波検査(腹部)、頭部 MR アンジオグラフィ
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

D. 画像診断

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。しかし新規発症患者の 1/4 は家族歴がなく、画像診断がより重要となる。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ると超音波は最も広く用いられている画像診断である。

1) 超音波断層法(図 6)：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⁵⁾。

2) CT, MRI：超音波検査の補助的検査法。図 7 に造影 CT 像を示す。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^{1,6,7)}、経過観察には単純 CT(造影は必須ではない)あるいは MRI(図 8)が適切である。(☞コラム 2 参照)

☞コラム 2

【MRI・CT による腎容積の評価】

ADPKD においては、嚢胞腎が相当の大きさまで腫大しないと腎機能の低下には反映しない。そのため、進行度ならびに予後を評価する方法の一つとして MRI による腎容積の測定が注目されている^{1,6)}。

1) 米国の CRISP(the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease)研究の一環として行われた研究では、15~46 歳の尿毒症のない 232 例に MRI による腎容積の測定が行われた。ベースラインの平均両腎容積は 1,060±642 mL

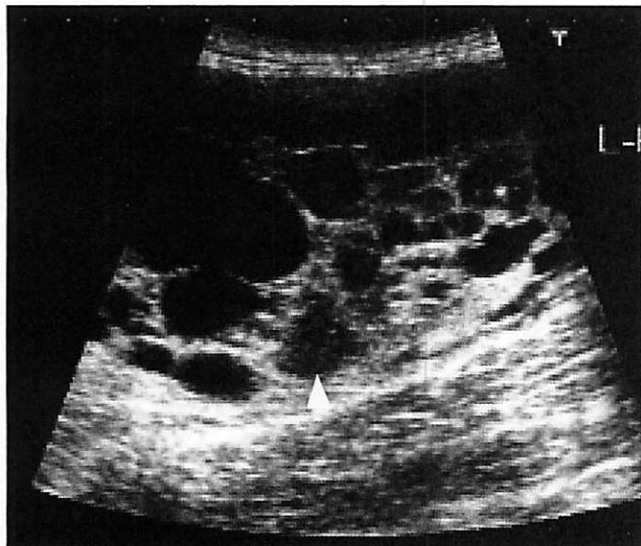


図 6 ADPKD の超音波画像

大小多数のエコー輝度の低い(黒い)袋のように見えるものが嚢胞である。矢印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 7 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はない。大小多数の低吸収域(黒い袋のように見えるもの)が嚢胞である。

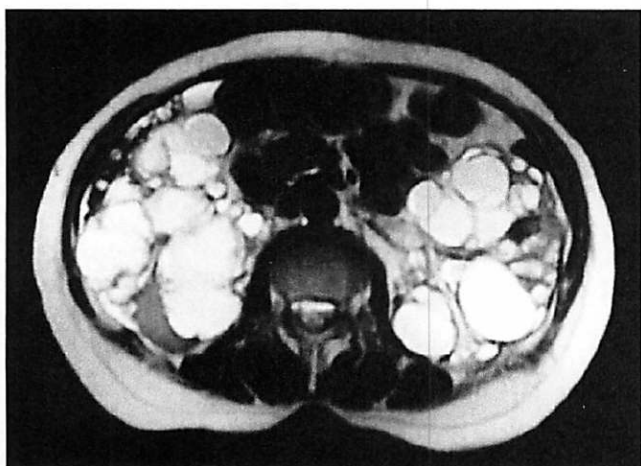


図 8 MRI T2 強調画像

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。

(正常両腎容積：男性 404 mL，女性 308 mL)であった^{1,7,8)}。3年間観察された患者においては、腎容積は 204 ± 246 mL/年 (5.27 ± 3.92 %/年の割合で増加(214 例)、嚢胞容積は 218 ± 263 mL/年の割合で増加(210 例)していた(図 9)。なお年齢にかかわらず、ベースラインの腎容積がその後の容量増加の予測因子となった。両腎容積 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/年)⁷⁾。

2) 日本人 ADPKD 患者における両腎容積の測定は

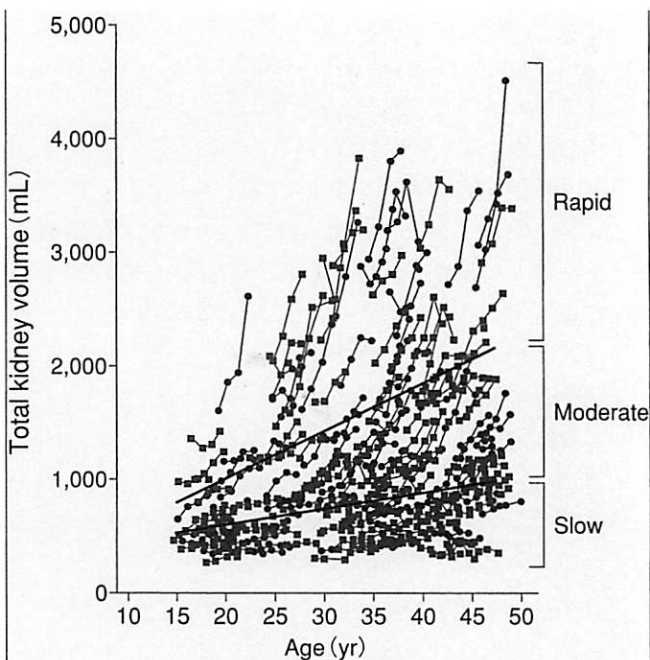


図 9 ADPKD における年齢と両腎容積の関係

3年以上経過観察した ADPKD 患者 232 例の両腎容積の推移(青；女性，赤；男性)を示す。両腎容積は進行性に増大するが、その程度はさまざまである。2本の黒線で進行度を Slow, Moderate, Rapid に分けた。

通常行われていないが、進行度や予後判定の一つの指標となるであろう。

3) CT や MRI 検査は行うべきであるが、その頻度について一定の見解はない。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。

頭部 MRA：頭蓋内動脈瘤のスクリーニングを行う。

E. 鑑別診断

臨床症状や画像診断から除外すべき疾患を鑑別する(表 4)。

F. 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、現在の遺伝子診断方法では、91%で遺伝子変異を検出するが、そのうち確定的な遺伝子変異は 65%で、残りの 26%は不確定的な変異であった⁹⁾。このように確実な遺伝子診断方法は確立されていないため、一般的に ADPKD の診断を目的とした遺伝子検査は行わない。

海外では商業的に直接遺伝子診断が可能である (PKDx[®], Athena Diagnostics, Inc. Worcester, MA ; <http://www.athenadiagnostics.com>)。また、家系連鎖解析を行える施設も Web (<http://www.genetests.com>) 上で紹介されている。ただし、診断の正確さについては明らかではない。

ADPKD 患者家系で嚢胞が確認できない場合に、例えば腎移植のドナーを考慮するような状況では遺伝子診断が必要とされる場合もありうる¹⁰⁾。さらに、今後治療法が確立されたときには遺伝子診断の需要が高まってくることが予想される^{11,12)}。

G. 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¹³⁾、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¹⁴⁾。(☞コラム 3 参照)

☞コラム 3

【ADPKD の診断と除外診断—ADPKD 患者の子の検査時期も含めて—】

- 1) 国際的には遺伝相談や生体臓器移植提供者としてのリスク評価のためによく使われる「Ravine の診断基準(1994 年)」^{2,3)}がある(表 2)。しかしこれは *PKD1* 遺伝子連鎖家系におけるものである。実際には遺伝子型が不明の患者がほとんどであり、その適用には注意を要する。最近報告された「Pei の診断基準(2009 年)」⁴⁾では、*PKD1* 遺伝子連鎖家系

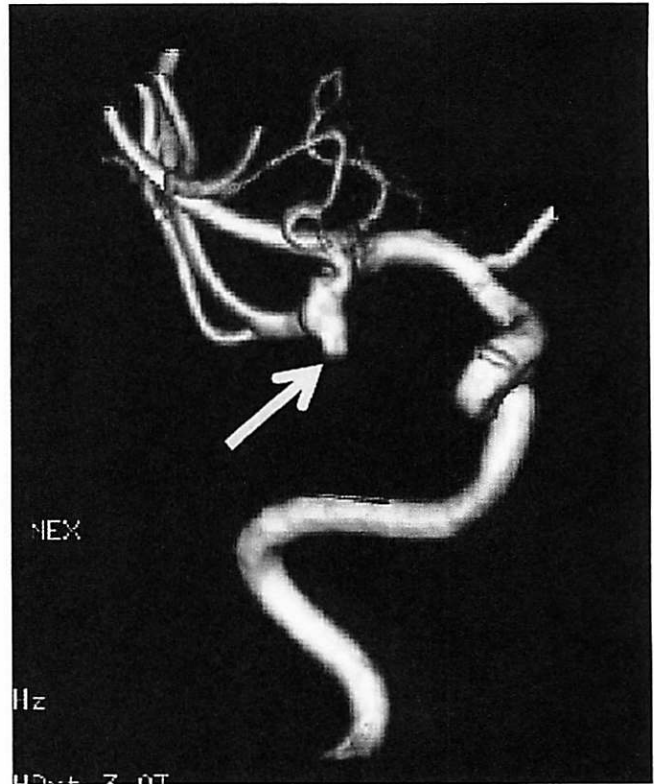


図 10 ADPKD における脳動脈瘤の MRA 画像
右中大脳動脈分岐部に下方に突出する 3 mm 程度の動脈瘤を認める。

だけでなく *PKD2* 遺伝子連鎖家系においても遺伝子変異と超音波診断を比較検討し、年齢別超音波診断の新たな基準が提唱された(表 2)。

- 2) 診断についてはわが国の診断基準や海外の診断基準でもそれほど問題となることはない。問題となるのは患者の子における除外診断である。今後、治療薬が開発され早期診断・早期治療がクローズアップされてくると、患者の子の診断が求められる。ADPKD と診断された場合には適切な早期治療へと結びつけることができるが、若年で検査をして診断基準を満たさなかった場合には、30 歳あるいは 40 歳まで「病気を発症するかもしれない」という懸念が残る。それを払拭できるのは遺伝子診断であるが、現時点では原因遺伝子である *PKD1*, *PKD2* の遺伝子解析が容易ではない。
- 3) ADPKD 患者の子の検査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、

表 4 ADPKD 以外の腎嚢胞性疾患

疾患名	嚢胞数	嚢胞の分布	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	びまん性	すべての年齢	30 歳未満は稀, 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	びまん性	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	放射状	出生時	巨大腎, 先天性肝線維症

ESRD: 末期腎不全, ARPKD: 常染色体劣性多発性嚢胞腎

30 歳を目安に検査を行うことが推奨される。ただし検査を受けるのは患者ならびに家族の意思であり, 個々の状況により考慮すべきである。

- 4) ADPKD 患者の 15 歳未満の子 420 例について超音波検査を施行したところ, 181 例(43%)に両側性の腎嚢胞を認めたとの報告がある。患者の子のうち約 1/2 が遺伝子変異を受け継ぐとすると, 86%以上がすでに 15 歳で診断可能であると推察される。倫理的問題は残るものの, 診断時に 25%に高血圧合併を認めることを考慮すると, 早期診断を考える時期かもしれない¹⁴⁾。

5. 疫学

- 1) ADPKD の頻度は 3,000~7,000 人に 1 人と考えられている。(☞コラム 4 参照)
- 2) 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。
- 3) 典型的な常染色体優性型遺伝形式を示し, 男女差はない。
- 4) *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¹⁵⁾。なおヨーロッパでは 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¹⁶⁾。なお, 最近報告された 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づけるものであった⁹⁾。

☞コラム 4

【ADPKD の有病率と罹患率】

- 1) ADPKD 患者が一般人口のなかに占める頻度 (ADPKD の有病率 prevalence) は, 発症しているか否か, 診断されているか否かを問わず, *PKD* 遺伝子異常を持つ患者(これらの患者はすべて, 表現と

して両側腎臓に多発性の嚢胞が発生すると仮定されている)数を調査し, 調査対象人口で割ると求められる。それには, 一般住民の死亡者を剖検することが現在においては正確な調査方法であるが, そのような報告はない。ハイデルベルグ大学と香港大学の大学病院で死亡した患者を対象とした結果では, 各々 338 例に 1 例と 339 例に 1 例と報告されている^{17,18)}。剖検対象が大学病院での死亡者であるという点で, 一般人口とは異なった selection bias(病死患者が多く集まる)が存在するが, 両報告はきわめて近い結果であった。

- 2) 1 地域で一定の期間内に, その地域すべての病院で新規に診断された患者数を調査する方法で罹患率(発生率, incidence)が求められる。罹患率(発生率)はコペンハーゲンのデータ(1935~1953 年)では 10 万人/年につき男 89.7 人, 女 82.3 人である¹⁹⁾。米国ミネソタ州 Olmsted 郡(1935~1980 年)の調査では 100 人であった。この Olmsted 郡のデータを基に全米(人口 22,000 万人)で毎年新しく診断される患者数を推測すると約 3,000 人で, 剖検で検出される患者数も含めるとしたら毎年 6,000 人となる²⁰⁾。Olmsted 郡のデータは病院受診で見出される incidence A とそれに剖検で検出された患者を加えた incidence C の両方を算出しているが, 異質な患者数を加えている incidence C より incidence A が通常の算定方法である。解剖例では発症していない症例も含まれるので, incidence C は incidence A の 2 倍になっている。
- 3) Morbid risk とは, 一生涯の間にその病気の症状が出てくる率である。その病気による症状の出現までにかかる年数よりも寿命が十分に長いと仮定すれば, 年齢とともに症状が出現し診断される率は

上昇する。罹患率(発生率)から求めることができる。コペンハーゲンのデータ(1935~1953年)では, morbid risk は 80 歳の終わりまでは男 1,115 人に 1 人(89.7±12.2 人/1 万人), 女 1,215 人に 1 人(82.3±10.1 人/1 万人)である。Olmsted 郡のデータを基に計算された 80 歳までの最小の morbid risk (incidence A を使用)は約 1,000 人に 1 人, 最大の morbid risk は (incidence C を使用)1,000 人に 2.5 人である²¹⁾。ADPKD 患者の平均寿命は 80 歳以下であり, また incidence C を用いることは実際の患者数を過大評価する危険性があるので, 1,000 人に 2.5 人は高すぎる数値となっている。

- 4) 地域住民に何人患者がいるか(有病率 prevalence)の調査は困難で, 病院を受診している患者数を基に求めた有病率は, 病院死亡患者の剖検結果の頻度より低い。イギリスの南部とウェールズ中部の疫学調査では, 人口 210 万人中診断されている ADPKD 患者数は 303 人で, 6,931:1 であった。診断されている家系内の家族の半数が罹患していると仮定した場合には, 患者数は 551 人増えて, 一般人口のなかに占める割合は 1:2,459 であった²²⁾。わが国において病院を抽出してアンケート調査で求めた結果では, 1994 年度の病院を受診している患者数は 14,594 人で(総人口に占める割合は 1:8,568), これを基に将来病院を受診するであろうと推測される患者数と現在病院を受診している患者数の合計は 31,000 人(約 1:4,000)であると推測された²³⁾。ポルトガル南部の Alentejo 地区の透析センターと腎臓内科医は 1999 年 7 月 31 日の時点で 84 人の ADPKD 患者を同定した。160 人の家族の可能性を 50%として, 合計 180 人が罹患していると推測された。1991 年の人口調査では 543,442 人だったので, 罹患率は 3,019 人に 1 人であった²⁴⁾。

以上の結果は過小評価の傾向があるが, 病院を受診している患者数が人口に占める割合は 3,000~7,000 人に 1 人という結果である。この頻度は医療供給体制や治療の可能性によって異なることが予測される。

6. 臨床的特徴

A. 初発症状

嚢胞は胎生期からすでに形成されるといわれているが,

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, 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。

B. 腎症状

1) 自覚症状

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, 嚢胞感染や腎実質への感染, 尿路結石, 嚢胞出血が原因となる。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, 理学的所見, 尿検査, 尿培養に加え, 超音波検査および CT, MRI などの画像診断が参考になる。

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髄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(61%)より腰痛(71%)のほうが多いとされる²⁵⁾。

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が, 腎機能への影響を十分に考慮して使用するべきである。ときに激痛を伴うことがある。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も考慮する²⁶⁾。

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り, 腎嚢胞の発育速度を反映するともいわれている。著しい腎腫大, 腎機能低下および高血圧を有する症例でより肉眼的血尿の頻度が高いとの報告もある^{27,28)}。

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, 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。他に腎結石, 腎癌の合併あるいは糸球体腎炎合併の可能性も考慮すべきである。

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²⁹⁾。0.3 g/日を超える蛋白尿を認めるのは 20% 未満である。蛋白尿は腎機能悪化要因であり、特に高血圧合併患者においては血圧管理の一つの指標として尿蛋白・尿クレアチニン比を適宜モニタリングし、尿蛋白陰性化を目標に治療を行うことが望ましい。

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デスモプレッ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³⁰⁾。ただ患者が自覚症状として多飲、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³¹⁾。

<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への代償のために正常である⁷⁾(図 11)。

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 4.4~5.9 mL/分/年といわれている³²⁾。

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^{1,27,33~36)}。

- ① 遺伝因子(原因遺伝子 *PKD1* のほうが *PKD2* より進行が速い。)
- 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

末期腎不全に対する治療は他の原因による腎不全症例と同様である。

腹腔内に極度に腫大した肝臓が存在することが多く、また嚢胞感染に腹膜炎が合併するリスクを考慮して、腹膜透析が選択されることは少なく、ほとんどが血液透析に導入される。しかし、実際には持続携行式腹膜透析(CAPD)も安全かつ有効に行うことが可能であるという報告もある³⁷⁾。

腎移植も他の原因による腎不全症例と大きく変わるところはないが、腫大した腎臓を片側または両側摘出することにより移植腎のスペースを確保する場合もある。(☞「腎移植」参照)

7. 治療

A. ADPKD の薬物治療

現在、嚢胞形成機序に対して作用し保険収載されている

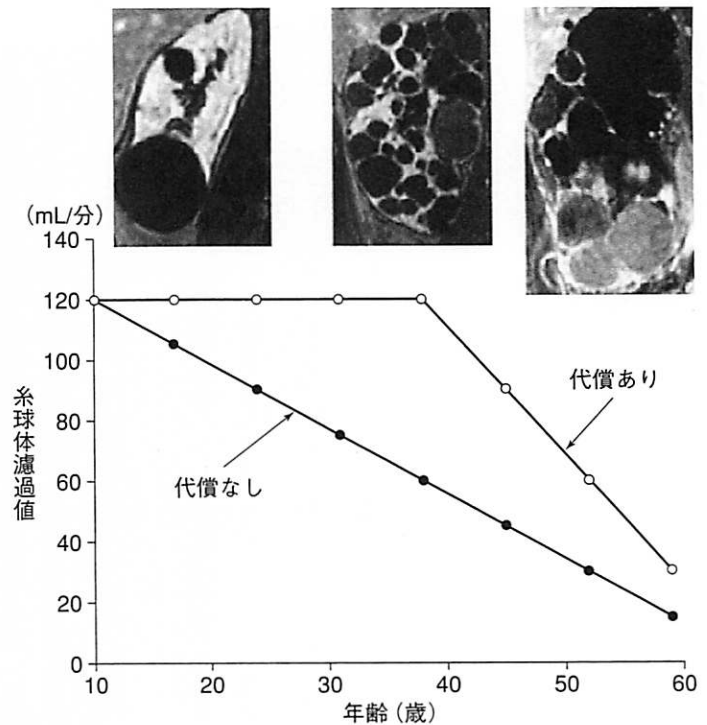


図 11 ADPKD 患者の年齢と糸球体濾過率
腎容積の増大に伴って糸球体濾過値は低下するが、実際は代償があるため両腎がかなり大きくなるまで糸球体濾過値は保持される。(文献 6 より引用、一部改変)

薬剤はない。

☞コラム 5

【ADPKD の治療展望】

1) ADPKD を対象とした臨床試験が行われている薬剤

① バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬(トルバプタン)

PC1 と PC2 は尿細管において Ca チャネルとして機能している。尿細管上皮細胞では細胞内 Ca とサイクリック AMP(cAMP)の濃度は適切に調節されているが、ADPKD では腎臓内 cAMP が増加していることが動物モデルで明らかになった³⁸⁾。ADPKD では PC1 あるいは PC2 の障害により細胞内 Ca 濃度が低下し、結果として cAMP が増加することにより、嚢胞上皮細胞が増殖し、嚢胞液の貯留をきたすと考えられている³⁹⁾。バソプレシン V₂ 受容体[vasopressin (AVP) V₂ receptor]は ADPKD ならびに ARPKD の嚢胞形成の場である遠位尿細管ならびに集合管に局在する。V₂ 受容体を刺激する AVP 投与により嚢胞が形成され、AVP が直接嚢胞形成を促進する物質であることも報告されている⁴⁰⁾。すなわち、AVP ならびに cAMP が嚢胞性腎疾患において中心的な役割を果たし、V₂ 受容体の拮抗

により嚢胞形成が抑制されることが明らかになった。そこで cAMP を抑制する薬剤としてターゲットになったのがバソプレシンV₂受容体拮抗薬である。その一つであるトルバプタンが ADPKD 動物モデルで組織内 cAMP を減少させ、嚢胞の増殖と腎不全の進行を抑制したことが報告された⁴¹⁾。トルバプタンはすでに低ナトリウム血症の治療薬として海外で臨床使用されており、ADPKD に対する臨床試験〔Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of PKD and Outcomes (TEMPO)〕が、現在、第Ⅲ相臨床治験として国際的に行われている。

②ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)

ソマトスタチンは視床下部で成長ホルモン分泌を抑制するホルモンとして発見されたが、中枢神経、消化管などに広く分布する普遍的な抑制ホルモンである。長時間作用型ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、消化管ホルモン産生腫瘍や先端巨大症に臨床応用されている。ヒトの腎、肝臓にはソマトスタチン受容体が豊富に存在する。ソマトスタチンはソマトスタチン受容体に結合し、cAMP の産生を抑制する。ADPKD に下垂体腺腫を合併した患者にオクトレオチドを約2年間投与し、嚢胞の大きさに変化が認められなかったことが報告された⁴²⁾。ソマトスタチンのアナログ、オクトレオチドの短期間で少人数を対象にした臨床研究では、肝臓の嚢胞の縮小ならびに腎嚢胞容積の増大を抑制することが示されたが^{43,44)}、腎機能に有意差は認められなかった⁴³⁾。

③mTOR 阻害薬(シロリムス, エベロリムス)

mTOR の抑制薬であるシロリムスやエベロリムスは移植後免疫抑制薬、あるいは転移性腎細胞癌治療薬として使用されており、PKD 動物モデルでは腎嚢胞化を抑制する⁴⁵⁾。シロリムスを免疫抑制薬として腎移植後に使用した ADPKD 患者では、固有腎(多発性嚢胞腎)や肝臓容積が縮小したことが報告されている⁴⁶⁾。その後、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。腎移植時の使用量より低用量のシロリムスを投与する臨床試験では、嚢胞縮小作用と腎機能低下の抑制作用はともに認められなかった^{47,48)}。エベロリムスの臨床試験では嚢胞の縮小効果は認められたものの、腎機能への作用は認められなかった⁴⁹⁾。

④トリプトライド

トリプトライドは漢方薬(雷公藤)の成分で免疫抑制薬である。PC2 の経路を介して細胞内 Ca を上昇させ

る作用があり、PKD 動物モデルの新生児期に投与した場合に、嚢胞の進展を抑制した⁵⁰⁾。中国で臨床試験が行われている。

2) ADPKD 患者に対する臨床試験は行われていないが、他疾患で使用され、PKD 動物モデルで有効性が示されている薬剤

①カルシウム受容体作動薬(シナカルセト)

シナカルセトは透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対して保険適用されている。同効薬である R-568 は保存期腎不全の PKD 動物モデルで嚢胞の進展を抑制した⁵¹⁾。

②TNF- α 阻害薬(エタネルセプト)

既存治療抵抗性関節リウマチに保険適用されている。正常マウスに TNF- α を投与すると嚢胞が出現し、この作用は PKD 動物モデルでさらに顕著になる。TNF- α 阻害薬エタネルセプトによって、PKD 動物モデルの腎臓嚢胞化は抑制される⁵²⁾。

③スタチン

スタチン類は高脂血症治療薬として広く使用されている。シンバスタチンを非常に短期間投与した臨床研究では、腎機能や血管内皮機能に良好な効果を認めている。プラバスタチンを比較的長期(2年間)投与した結果では、腎機能に効果を認めていない⁵³⁾。

④EPA(イコサペント酸エチル)

EPA は高脂血症に対して保険適用されている。動物モデルでは ω 3 系の EPA、ドコサヘキサエン酸は嚢胞の進展を抑制することが示されている⁵⁴⁾。ADPKD 患者に EPA を2年間投与した結果では、腎機能に効果を認めていない⁵⁵⁾。

⑤COX-2 阻害薬

ADPKD では PGE2 が嚢胞内に分泌され cAMP 産生を刺激し、嚢胞が増大する。COX-2 の特異的な抑制薬(NS-398)により PKD 動物モデルの腎 PGE2 が低下し病状進行が抑制された⁵⁶⁾。

⑥PPAR- γ 刺激薬(ピオグリタゾン)

ピオグリタゾンはインスリン非依存型糖尿病(Ⅱ型糖尿病)の治療薬として臨床使用されている。ピオグリタゾンは PKDI をノックアウトした動物モデルの胎児期に投与すれば生存期間を延長することや、PKDI ヘテロの加齢マウスで血管内皮機能を改善することが報告されている⁵⁷⁾。

B. 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といわれており、適切な降圧療法は進行を抑制する治療として重要である。具体的な降圧治療に関しては「高血圧」の項を参照されたい。

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いる。動物実験では、水負荷が腎の大きさや機能を改善したとの報告がある⁵⁸⁾。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、少なくとも過剰な脱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⁵⁹⁾。

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。ただし、少なくとも蛋白の過剰摂取は控えることが推奨される。

コラム 6

【ADPKD と食品】

食品に関連する事項で、以下のものは嚢胞の進展抑制効果が報告されているものである。ただし、こうした事項は大規模試験などにより実証されたエビデンスの明らかなものではない。

- ①カフェイン：嚢胞の細胞増殖を促す cAMP の分解を阻害する作用があるため、過剰な摂取は控えるとされている⁶⁰⁾。
- ②大豆蛋白：チロシンキナーゼ阻害薬が含まれ、嚢胞の増殖にかかわる IGF-1 などの作用を阻害するとされている⁶¹⁾。
- ③魚油や亜麻仁油に含まれる n-3 脂肪酸：炎症や組織の線維化を抑制する作用が期待されている。動物実験ではその効果が推測されていたが、厚生労働省の進行性腎障害調査研究班の臨床試験では、腎の大きさや機能に対する効果は認められなかった⁵⁵⁾。

8. 合併症とその対策

A. 高血圧

ポイント

- 1) 高率に合併し、腎機能が低下する以前から高血圧を呈することが多い。

- 2) 早期から厳格な血圧管理が推奨される。

1) 頻度

50~80% に合併がみられる。腎機能障害のないときから認められ⁶²⁾、発症年齢は本態性高血圧よりも若く⁶³⁾、小児でも 35% 程度の頻度でみられる⁶⁴⁾。

2) 成因

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS) 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。また亢進した RAAS は、血圧と無関係に嚢胞の進展、腎組織障害にもかかわっていることが推測されている。

3) 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 が大きなかわりをもっており、RAAS の阻害薬が推奨される¹⁾。

コラム 7

【ADPKD における降圧療法】

- 1) 厚生労働省の進行性腎障害調査研究班の研究結果で、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) は Ca チャネル遮断薬 (calcium channel blocker : CCB) 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⁶⁵⁾、第一選択薬として推奨する。
- 2) 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⁶⁶⁾や蛋白尿、微量アルブミン尿の軽減⁶⁷⁾には効果が認められており、間接的に心循環系の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⁶⁸⁾。
- 3) 現在、米国で前向き研究が進行中である (HALT-Polycystic Kidney Disease : HALT-PKD)⁶⁹⁾。ARB, アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEI) の併用による完全な RAAS の阻害が ACEI 単独の効果に対して、①嚢胞の進展に抑制がかかるか (CKD ステージ 1, 2), ②腎機能低下を抑制するか (CKD ステージ 3) を比較する。さらには至適な目標血圧を明らか

にするため、③標準降圧目標(130/80 mmHg 未満)と、④より降圧を図った(110/75 mmHg 未満)を比較している⁷⁰⁾。

B. 肝嚢胞

ポイント

- 1) 高率に合併するが、臨床的に問題となることは多くない。
- 2) 巨大肝嚢胞例においては、早期からの専門医受診が推奨される。

1) 疫学

肝臓は腎臓に次いで嚢胞の好発部位である。MRI 診断では 83 %の患者に肝嚢胞が存在し、腎嚢胞と同じように加齢とともに数と容積が増加する⁷¹⁾。肝嚢胞の頻度は、女性では 85 %に認めるのに対し男性では 79 %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り、肝嚢胞の増大には女性ホルモンの関与が示唆されている。

2) 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。

3) 治療

個々の症例について嚢胞ドレナージ術、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、肝移植などを検討すべきである(☞「I. 合併症に対する特殊治療」の項参照)。

C. 脳動脈瘤、くも膜下出血

ポイント

- 1) 健常人に比べて合併率は高い。
- 2) 致死적合併症のため、MRA によるスクリーニングが推奨される。

1) 疫学

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)の頻度が健常人より高く、その原因として脳出血、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血があげられる。

①脳動脈瘤の頻度：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⁷²⁾。

②脳動脈瘤破裂の頻度：ADPKD 患者全体で約 1/2,000 人/年であり⁷³⁾、ADPKD 患者以外と比較すると約 5 倍の頻度である⁷⁴⁾。脳動脈瘤破裂による死亡率は ADPKD 患者の 4~7 %である。

③くも膜下出血の発症年齢：平均年齢は 41 歳で一般の 51 歳に比して有意に若い^{73,75)}。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⁷⁶⁾。

2) 特徴

①部位：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^{73,76)}。

②大きさ：比較的小さく、ほとんどは 10 mm 以下である。また 30 歳以下では MRA では見出されないことが多い⁷⁷⁾。

③脳動脈瘤破裂患者の特徴：家系内集積する傾向がある⁷³⁾。また、54 %の症例で腎機能が正常のときに、26 %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⁷⁸⁾。

3) スクリーニング

①対象：致死的合併症であるため、ADPKD の診断がなされた時点で施行するのが望ましい。

②方法：MRA が適している。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 %の動脈瘤が検出可能である⁷⁹⁾。

③スクリーニング検査の間隔：約 10 年の経過で外科的処置が必要となるまでに変化した動脈瘤が 2 %であったことから、高血圧、喫煙、家族歴などのリスクファクターのない患者では 10 年に 1 度の検査で十分であるという報告がある⁸⁰⁾。しかし 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^{72,81)}。

4) 未破裂脳動脈瘤の経過観察ならびに治療

①破裂脳動脈瘤の大きさ：5 mm 未満で 19 %、5~9 mm で 33 %、10~24 mm で 26 %、25 mm 以上で 22 %みられ、サイズの小さな動脈瘤でも破裂の危険はある⁷³⁾。

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。

②治療：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ほうが少ないが、長期予後は外科的クリッピングのほうがよいとされている⁷²⁾。家族歴、既往歴、リスクファクターなどを考慮したうえで

脳神経外科医、放射線科医などと相談のうえ治療方針を決定すべきである。

D. 嚢胞感染

ポイント

- 1) 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る。
- 2) 難治性の場合、嚢胞ドレナージなどを積極的に行うことが推奨される。

1) 頻度

30～50%のADPKD患者が経験する⁸²⁾。またADPKD患者の入院の11%を占める⁸³⁾。

2) 特徴

閉鎖腔である嚢胞内で細菌の増殖をきたす嚢胞感染が問題になる。何度も繰り返す症例も多く、特に透析患者ではより難治性になることが多い。

3) 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。発症初期には高熱のわりに全身状態は良好なことが多い。

4) 原因

グラム陰性桿菌による感染が多いが、抗生物質が長期投与されている症例が多く、起炎菌が同定できない場合も多い。

5) 診断

確定診断は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。ただし閉鎖腔である嚢胞からの検体採取は難しいことが多いが、特定される起炎菌としては大腸菌が多い⁸³⁾。画像診断でも感染嚢胞は器質化した血腫と非常に似ており、その特定は難しいが、難治性あるいは繰り返す場合にはできる限り感染嚢胞を特定するのが望ましい。造影CTで嚢胞壁の増強効果が認められれば、診断の一助となる。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)で高信号が確認されれば診断はより確かになる。正常な嚢胞はT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、拡散強調画像で低信号を呈するので鑑別となる。さらに最近ではFDG-PET/CTの有用性も報告されている⁸⁴⁾。肝嚢胞感染では血清CA19-9が高値を示し、診断マーカーとしての有用性が示唆されている⁸⁵⁾。

6) 治療

臨床的には症状や血液検査、画像検査から嚢胞感染が疑われた場合には速やかに治療を開始する。①抗生物質治療、

②嚢胞ドレナージ術、③外科的治療がある。抗生物質は脂溶性のほうが嚢胞内への透過性が良好であると報告されており、理論的にはキノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系が好ましいが、実際には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物質を投与する場合もある⁸³⁾。繰り返す嚢胞感染によりキノロン耐性菌が原因となっていることがあり、難治性感染の場合は感染が疑われる嚢胞の試験穿刺により細菌の感受性を確認し、抗生物質を再検討することが必要となることもある。抗生物質治療抵抗性あるいは再発を繰り返す場合には、嚢胞ドレナージ術を施行したほうが治癒しやすい⁸⁶⁾。治療抵抗性の場合には腹腔鏡下嚢胞開窓術、外科的開窓術、腎摘出術なども必要になる。嚢胞感染と嚢胞出血の鑑別が難しい場合もあり、ドレナージの際に血性が確認された場合には大出血を引き起こす可能性もあり、手技を中止することが好ましい。

E. 嚢胞出血

1) 原因

嚢胞出血は嚢胞内血管の破綻による。

2) 症状

疼痛や血尿の原因となることは少ないが、疼痛や血尿が持続する場合や急激な貧血の進行が認められ皮下血腫や後腹膜出血が疑われる場合には、CTやMRIを行う⁸⁷⁾。

3) 診断

90%以上の患者でCTやMRIにてその所見を認める。MRIではT2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号を示す(図12)。

4) 治療

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場合には、腎動脈塞栓術や外科的手術を考慮する。

F. 尿路結石

1) 頻度

ADPKD患者の男性の21%、女性の13%に認められ、いずれも非ADPKD患者よりも多い⁸⁸⁾。

2) 特徴

結石のない患者と比べて結石を合併する患者のほうが腎容積は大きい⁸⁹⁾。中高年での発症、疼痛、血尿などの症候に健常人と違いはないが、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。このことから、結石の原因として嚢胞の圧迫による尿流停滞のほか代謝的背景も推測されている⁹⁰⁾。

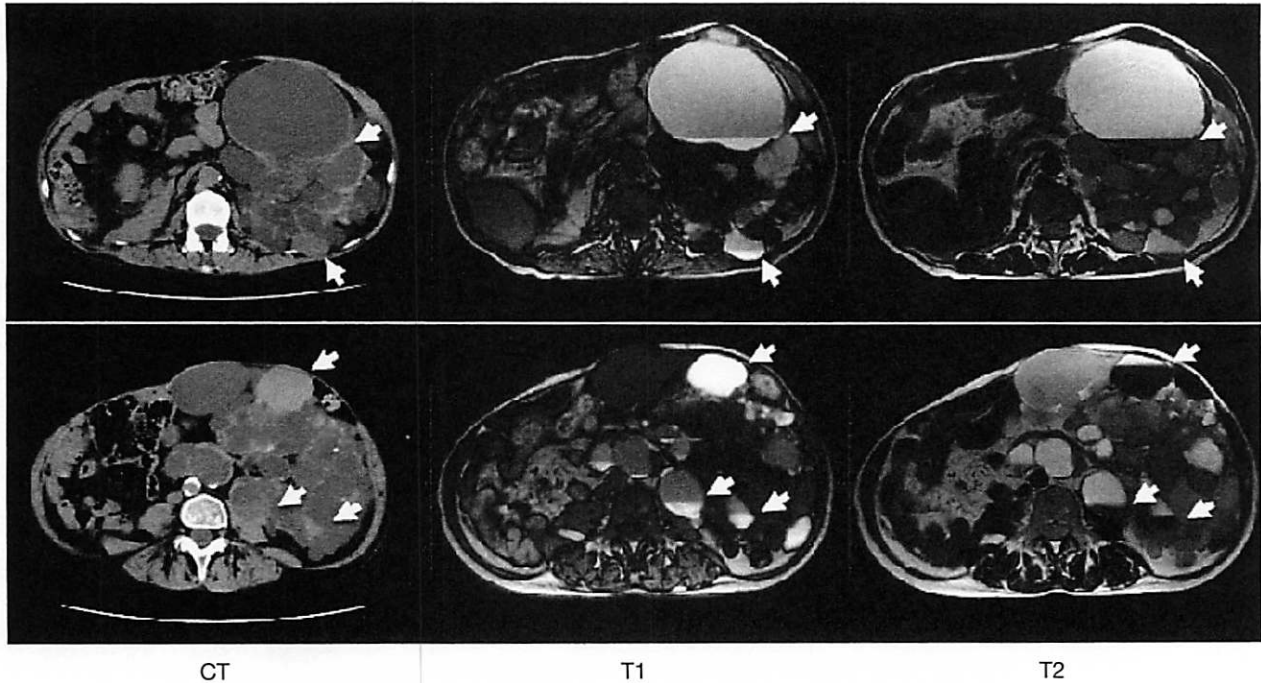


図 12 ADPKD における嚢胞出血

超急性期の血腫：T1 強調像＝低信号，T2 強調像＝高信号

急性期の血腫：T1 強調像＝低信号，T2 強調像＝低信号

亜急性期の血腫：T1 強調像＝高～低信号，T2 強調像＝高信号

慢性期の血腫：T1 強調像＝高信号，T2 強調像＝高信号

3) 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^{89,91)}。鑑別診断は、結石と似たような疼痛、血尿などの症状を起こす嚢胞出血や嚢胞感染である。その鑑別診断に拡散強調画像を含めた MRI が有用である場合がある。

4) 治療

- ①保存的治療ならびに予防：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⁹⁰⁾。
- ②外科的摘除術：多発する嚢胞が障害となり外科的手技が健常人よりも難しくなる⁹²⁾。
- ③非侵襲的治療：健常の尿路結石患者と同様に，結石の大きさと位置によって，体外衝撃波碎石術(extracorporeal shock wave lithotripsy：ESWL)，経皮的腎碎石術(percutaneous nephrolithotripsy：PNL)，尿管鏡(ureteroscopy)による上部尿路結石治療などの治療法が選択され成績は良い^{90,92,93)}。

5) 合併症

尿路閉塞による水腎症，尿管症に対しては迅速な対応が望まれる^{90,91)}。

G. 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，クモ膜などにも嚢胞が形成される。各臓器に嚢胞が存在しても多くの場合は無症状で，画像検査で診断されることがほとんどである^{94~96)}。かつては精嚢，卵巣も好発部位とされたが，最近の報告では健常人と頻度に変わりがないとされている^{97,98)}。

2) 心臓合併症(心臓弁膜症を含む)

心疾患として左室肥大，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⁹⁹⁾。特に *PKD1* 遺伝子異常では僧帽弁閉鎖不全症(12.8%)，僧帽弁逸脱症(25.7%)が有意に多い¹⁰⁰⁾。

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と考えられている^{101,102)}。ただし非透析患者では他疾患と比較し頻度に変わりがないと報告されており¹⁰³⁾，腎機能の低下に伴って大腸憩室の頻度が増加する可能性もある。

日常診療において ADPKD 患者の腹痛，下血の重要な鑑別疾患である。

ADPKD 患者の腹膜透析(peritoneal dialysis : PD)施行例では腹膜炎の発症頻度が必ずしも高くはないとされており、大腸憩室の存在により PD を禁忌とする必要はない^{37,104)}。

憩室炎、憩室穿孔を発症したときの治療は、症状により絶食による保存的治療、外科的治療が個々の症例において選択される。

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(健常人の約 5 倍の頻度)。

腎臓や肝臓が嚢胞により巨大化することで腹圧が増強し、腹壁の脆弱化が起こることで、鼠径ヘルニアのほか、臍ヘルニア、腹壁癍痕ヘルニアなどを認める¹⁰⁵⁾。

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¹⁰⁶⁾。CT 上、臍頭部で 1 cm 程度の低濃度円形領域を 1 つ認めた場合は、臍嚢胞ではなく総胆管拡張の可能性が高い。

H. 妊娠

1) 妊娠と不妊

妊娠する可能性は男性、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。ただ子宮外妊娠の頻度が健常人の妊娠に比較してやや高い。また男性では精嚢嚢胞や精子不動症との関連で不妊症になることがある^{97,107,108)}。

2) 妊娠中の経過

通常、妊娠、出産を迎える 20~30 歳代では、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¹⁰⁹⁾。

3) 妊娠が腎機能や嚢胞に及ぼす影響

高血圧を伴う患者では妊娠の回数が増加するに伴い、腎障害の進行速度が促進される。妊娠高血圧症を発症した場合の腎予後に関しては他の腎疾患合併妊娠と変わらない。また妊娠回数が増すと肝嚢胞が増大傾向にあるとされる^{33,110)}。

コラム 8

【ADPKD における妊娠・出産】

1) 若年期から嚢胞が多発している症例では、腎臓・肝臓の容積が拡大し、妊娠中期~後期になると腹部膨満や呼吸困難を訴えることがある。胎児の成長障害や母体の状態に応じて個々の症例において対応をとる必要がある¹⁰⁹⁾。

2) 腎機能が正常の場合、通常、妊娠中および出産後の腎障害の進行はないと考えられている。妊娠以前より腎障害が進行している症例の場合は、腎障害の増悪や妊娠高血圧症の合併をみることも多く、胎児の発育障害や胎児死亡の確率が高くなるため、高血圧、腎障害に注目して母体や胎児の状況を観察しながら、妊娠の継続、人工中絶、帝王切開などを考慮する¹¹¹⁾。以前からの高血圧合併患者については加重型妊娠高血圧腎症として対応する。妊娠中に高血圧を発症する患者が 16%、妊娠高血圧症による合併症を 25%に認めたとの報告があり、胎児死亡の確率も高くなる¹¹²⁾。また妊娠高血圧症を合併した患者は、出産後比較的早期に高血圧になる頻度が高くなるとの報告があり、妊娠終了後も継続的な観察を必要とする。

3) 妊娠中、授乳中の高血圧治療に関しては、通常の妊娠高血圧症治療に準ずる。妊娠を考慮している女性に対して ARB、ACEI は催奇形性の問題があり、使用すべきではない。

I. 合併症に対する特殊治療

1) 肝腎動脈塞栓術

①腎動脈塞栓術

ADPKD では病気の進行に伴い嚢胞が大きくなり、腎臓は腫大する。その際、腎動脈も発達を続ける。その豊富に発達した血管を塞栓し、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^{113,114)}。

適応:すでに透析療法に導入され、尿量 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、治療後尿量が減少することの了解のもとに行われている。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¹¹⁵⁾。

禁忌:動脈硬化により動脈閉塞が強く、特に大腿動脈からの穿刺が困難な例、あるいは腹部大動脈の閉塞蛇行が強くカテーテル操作により腎動脈まで辿りつけない場合である。腎癌合併例の場合、本治療のみでは根治術にならないため、外科的腎摘除術が行われている。

②肝動脈塞栓術

肝嚢胞集簇部位では血管造影で門脈枝の伴走のない肝動脈がみられ、この部位の血管に対しては金属コイル(micro-coil)あるいはエタノールを用いて塞栓術が行われてい

る^{116,117)}。

適応：肝嚢胞が散在している場合より集簇している場合が良い適応である。従来の治療法，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肢もあること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。そのため比較的早期に行う治療と考えられる。

治療効果：嚢胞縮小効果は腎臓に行う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。

コラム 9

【動脈塞栓術(TAE)の方法・手技の実際】

- 1) Seldinger 法による血管造影手技を用いる。
- 2) 塞栓物質としては金属コイル(platinum microcoil)あるいはエタノールを用いる。
- 3) 金属コイルの場合には末梢枝より中枢に向けて塞栓するため，効果が弱い場合でも近位部の血管が残されていることから，治療の追加が安全かつ効果的に行われている。ただし再開通の可能性があり，治療を繰り返し行わなければならない場合もある。また多くのコイルを使用するため費用がかかる。
- 4) エタノールの場合には血流で末梢まで到達して塞栓効果を発揮するため，中枢側からの注入で複数の血管を末梢まで塞栓することが可能である。また液状であることから，コイル塞栓後の血管の再開通症例に対しても末梢側まで到達して確実な塞栓効果が得られる。腎動脈からの漏れに注意が必要である。費用は安い。ただし肝動脈塞栓術における安全性は確立していない¹¹⁸⁾。
- 5) 術前：治療前に明らかな細菌感染がある場合には抗生物質治療を行う。また感染が明らかな嚢胞を特定できた場合には嚢胞ドレナージ術を行い，感染巣の治療を十分に行った後に TAE を行う。
- 6) 合併症：治療中より始まり 3~5 日間続く腰部痛があるため，治療前日に硬膜外カテーテルを挿入し鎮痛薬を持続注入する。発熱は平均 8 日間持続する。海外では重症の塞栓後症候群の発症(腹痛，発熱，嘔気・嘔吐など)の報告もある¹¹⁷⁾。

2) 肝嚢胞開窓術・肝切除術

嚢胞を切除することによって残肝が肥大し，肝機能が改善する。

適応：胃が圧迫されて食事が摂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^{119,120)}。

紹介するタイミング：腹部圧迫症状がある場合は肝切除の適応となるが，von Meyenburg complex(胆管過誤腫)で主要な肝内胆管が圧迫されたり，肝実質が減少して黄疸を呈する前に手術可能かどうか専門の外科医に紹介すべきである。

コラム 9

【肝嚢胞開窓術・肝切除術—手術に際しての注意—】

ADPKD での肝切除ではすべての嚢胞を切除することは不可能であり，圧迫症状をきたす嚢胞領域を切除する。つまり mass reduction surgery である。よって高度の黄疸症例以外は肝切除可能である。手術は術前 CT などで嚢胞が集簇している領域を切除する。肝門部は危険であり，肝の辺縁側を切除する。例えば外側区域，後区域，S7+8 領域，S6 切除などである。また巨大な単発の嚢胞も開窓すると症状が軽減される。肝嚢胞の表面には肝実質が薄いながらも被っており，術後出血や胆汁漏に注意する。それぞれの嚢胞が融合する隔壁には Glisson 鞘があり，門脈，肝動脈，胆管さらに肝静脈があり，思ったより出血するため注意が必要である。通常の肝切除と異なり，嚢胞壁が硬いため蜂の巣状となり，結紮糸が脱落する危険がある。よって手術自体は単純であるが，刺通結紮を含む二重，三重結紮しながらゆっくり懇切丁寧に肝切除する。胆汁を含む嚢胞を開窓すると術後胆汁漏が遷延する。嚢胞壁を長く観察すると胆汁が出てくる場所がわかることがあり，ここを 4-0 PDS などで Z-suture 縫合すると術後胆汁漏を回避できる。

3) 肝移植

多発性嚢胞肝に対して根本的な治療となりうる¹²⁰⁾。脳死・生体移植のいずれも適応となるが，前者ではドナー不足，後者では遺伝性が問題となる。

適応：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す

ることが多いため、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：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。

予後：移植後生存率は脳死・生体移植とも65~100%であり^{121~123)}、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。術後の免疫抑制薬により、腎障害が進行する可能性がある。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

適応：先天性疾患であり腎移植後に再発することがないため、腎移植の良い適応である。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。

術前：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。

手術：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¹²⁴⁾。

予後：5年生着率は95%を超えており、他疾患との差はない。

9. 予後、予後判定基準など

1) 腎障害の進行に関する因子

①男性^{28,33)}、②PKD1 遺伝子変異²⁸⁾、③発症年齢^{33,35)}、④高血圧・左室肥大の合併³⁵⁾、⑤肝嚢胞の合併、⑥4回以上の妊娠歴、⑦肉眼的血尿^{28,33)}、⑧尿路感染、⑨蛋白尿³⁵⁾、⑩腎容積^{35,124,125)}などがあげられる。

2) 変異遺伝子

PKD1 遺伝子である患者のほうがPKD2 遺伝子である患者より腎機能障害の進行が速く、末期腎不全に到達する年齢が若い傾向にある²⁸⁾。ただし、同一遺伝子変異によって発症している同一家系内の患者においても、嚢胞形成時期および腎機能障害の進行速度に違いがみられるため、遺伝子変異の特定により腎予後を推定することは現時点では難しい。

3) 腎容積

個々の症例においてばらつきが大きく、1回の画像診断により腎予後を推定することは難しいと考えられている。最近の多数例を検討した報告では、経時的に観察した腎容積の拡大速度の大きい症例ほど腎機能障害が進行する傾向

にあることが示された⁶⁾。

10. 遺伝相談

1) 目的

ADPKDに罹患している可能性があるヒトを対象に、その遺伝学的情報および関連するすべての情報を提供する。罹患しているか否か、もし罹患しているならば今後の対策について具体的な情報を示し、対象者の不安を軽減させることや、自分で意思決定ができるよう援助することを目的とする。

2) 現況

わが国では、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。

3) 今後の展望

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¹²⁷⁾。なお、ADPKDの遺伝子診断はわが国においては保険診療としては認められていない。

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。

11. 研究課題提起 (Research proposals)

- 1) 臨床治験を踏まえた根本的治療の情報を提供したい。
- 2) 降圧試験は本研究班でも介入試験を行っているが、海外の臨床試験の結果も参考にしながら、より具体的な降圧治療法の確立を目指したい。
- 3) 動脈塞栓術は確立した治療になっているが、一部の施設でしか行われていないのが現状である。塞栓物質としてのコイル、エタノール、その他の選択・適応を含めて放射線科医との共同研究により全国での本治療法の普及を進めたい。
- 4) 末期腎不全に対しては透析・移植という確立した治療法が存在するが、代替療法のない重症あるいは重症になりつつある肝嚢胞に対する治療はさまざまである。重症化する肝嚢胞に対する診断ならびに治療法の選択を含めた治療方針を確立したい。
- 5) 予後判定基準が明確ではないが、嚢胞容積ならびに腎

機能の経時的変化をより詳細に検討することにより、予後分類の確立を行いたい。

- 6) 現在の重症度分類は主に腎機能から行われているが、本疾患はADLに大きな影響を与える疾患であり、ADLを踏まえた重症度分類を提唱していきたい。

文 献

1. Grantham JJ. Clinical practice : Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1477-1485.
2. Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ. An ultrasound renal cyst prevalence survey : specificity data for inherited renal cystic diseases. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 803-807.
3. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994 ; 343 : 824-827.
4. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 205-212.
5. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, Grantham JJ, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Torres VE, King BF, Wetzel LH, Thompson PA, Miller JP. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease : the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 1058-1064.
6. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease : the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 148-157.
7. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP ; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2122-2130.
8. Cheong B, Muthupillai R, Rubin MF, Flamm SD. Normal values for renal length and volume as measured by magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 38-45.
9. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Bennett WM, Meyers CM, Walker DL, Bae K, Zhang QJ, Thompson PA, Miller JP, Harris PC ; CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2143-2160.
10. Huang E, Samaniego-Picota M, McCune T, Melancon JK, Montgomery RA, Ugarte R, Kraus E, Womer K, Rabb H, Watnick T. DNA testing for live kidney donors at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplantation* 2009 ; 87 : 133-137.
11. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 140-152.
12. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 197-206.
13. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1192-1196.
14. Reed B, Nobakht E, Dadgar S, Bekheirnia MR, Masoumi A, Belibi F, Yan XD, Cadnapaphornchai M, Schrier RW. Renal ultrasonographic evaluation in children at risk of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 50-56.
15. Higashihara E, Horie S. Genetic study of ADPKD in Japan. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 729.
16. Peters DJM, Sandkuijil LA. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. *Contrib Nephrol* 1992 ; 97 : 128-139.
17. Zeier M, Geberth S, Ritz E, Jaeger T, Waldherr R. Adult dominant polycystic kidney disease—Clinical problems. *Nephron* 1988 ; 49 : 177-183.
18. Chan KW. Adult polycystic kidney disease in Hong Kong Chinese : An autopsy study. *Pathology* 1993 ; 25 : 229-232.
19. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys : A follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Medica Scandinavica* 1957 ; 328 (Suppl) : 1-255.
20. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted county, Minnesota : 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983 ; 2 : 630-639.
21. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 925-943.
22. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated : A population-based study. *Q J Med* 1991 ; 79 : 477-485.
23. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, Kurokawa K. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998 ; 80 : 421-427.
24. de Almeida E, Sousa A, Pires C, Aniceto J, Barros S, Prata MM. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Alentejo, Portugal. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2374.
25. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1561-1569.
26. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv*

- Chronic Kidney Dis 2010 ; 17 : e1-e16.
27. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 140-143.
 28. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1560-1567.
 29. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1349-1354.
 30. Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Blahova K, Simkova E, Kreisinger J, Dvorak P, Kyncl M, Hribal Z, Janda J. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004 ; 53 : 629-634.
 31. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2405-2418.
 32. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease : the last 3 years. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 149-168.
 33. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1311-1319.
 34. Peters DJ, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease : modification of disease progression. *Lancet* 2001 ; 358 : 1439-1444.
 35. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease : a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1127-1134.
 36. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1374-1380.
 37. Hadimeri H, Johansson AC, Haraldsson B, Nyberg G. CAPD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Perit Dial Int* 1998 ; 18 : 429-432.
 38. Yamaguchi T, Nagao S, Kasahara M, Takahashi H, Grantham JJ. Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 703-709.
 39. Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, Hempson SJ, Grantham JJ, Calvet JP. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 40419-40430.
 40. Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 102-108.
 41. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1323-1326.
 42. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Epstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 206-216.
 43. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, Glockner J, Holmes DR 3rd, Rossetti S, Harris PC, LaRusso NF, Torres VE. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1052-1061.
 44. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenti P. Reducing polycystic liver volume in ADPKD : effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 783-789.
 45. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, Flask CA, Novick AC, Goldfarb DA, Kramer-Zucker A, Walz G, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 5466-5471.
 46. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) : is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1752-1757.
 47. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenti P, Fasolini G, Cafaro M, Ondei P, Rubis N, Diadei O, Gherardi G, Prandini S, Panozo A, Bravo RF, Carminati S, De Leon FR, Gaspari F, Cortinovis M, Motterlini N, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Remuzzi G. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1031-1040.
 48. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, Rentsch KM, Spanaus KS, Senn O, Kristanto P, Scheffel H, Weishaupt D, Wüthrich RP. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 820-829.
 49. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gschaidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 830-840.
 50. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Igarashi P, Somlo S, Crews CM. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1659-1662.
 51. Gattone VH 2nd, Chen NX, Sindors RM, Seifert MF, Duan D, Martin D, Henley C, Moe SM. Calcimimetic inhibits late-

- stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1527-1532.
52. Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP, Calvet JP, Li R. A tumor necrosis factor- α -mediated pathway promoting dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2008 ; 14 : 863-868.
 53. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010 ; 44 : 56-61.
 54. Yamaguchi T, Valli VE, Philbrick D, Holub B, Yoshida K, Takahashi H. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids on kidney morphology and the fatty acid composition of phospholipids and triglycerides from mice with polycystic kidney disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990 ; 69 : 335-351.
 55. Higashihara E, Nutahara K, Horie S, Muto S, Hosoya T, Hanaoka K, Tuchiya K, Kamura K, Takaichi K, Ubara Y, Itomura M, Hamazaki T. The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2847-2852.
 56. Sankaran D, Bankovic-Calic N, Ogborn MR, Crow G, Aukema HM. Selective COX-2 inhibition markedly slows disease progression and attenuates altered prostanoid production in Han : SPRD-cy rats with inherited kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F821-830.
 57. Muto S, Aiba A, Saito Y, Nakao K, Nakamura K, Tomita K, Kitamura T, Kurabayashi M, Nagai R, Higashihara E, Harris PC, Katsuki M, Horie S. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1731-1742.
 58. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2220-2227.
 59. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1140-1150.
 60. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2723-2729.
 61. Aukema HM, Housini I. Dietary soy protein effects on disease and IGF-1 in male and female Han : SPRD-cy rats. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 52-61.
 62. Hansson L, Kaarlander LE, Lundgren W, Peterson LE. Hypertension in polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 1974 ; 8 : 203-205.
 63. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, Manco-Johnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 1177-1180.
 64. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U. S. population. *Am J Hypertens* 2004 ; 17 : 1029-1034.
 65. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tuchiya K, Mochizuki T, Hosoya T, Nakayama T, Yamamoto N, Higaki Y, Shimizu T. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 99 : c18-23.
 66. Ecker T, Edelstein CL, Chapman AB, Johnson AM, Tison L, Gill EA, Brosnahan GM, Schrier RW. Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 24 : 1113-1116.
 67. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 427-432.
 68. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1888-1893.
 69. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease : Insights from the CRISP and HALT studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1197-1204.
 70. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, Miskulin DC, Rahbari Oskoui F, Masoumi A, Hogan MC, Winklhofer FT, Braun W, Thompson PA, Meyers CM, Kelleher C, Schrier RW. The HALT polycystic kidney disease trials : design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 102-109.
 71. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, King BF Jr, Wetzell LH, Kenney PJ, Brummer ME, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP ; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease : the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 64-69.
 72. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 269-276.
 73. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 88-95.
 74. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 20-40.
 75. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP,

- Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1 : Overall management results. *J Neurosurg* 1990 ; 73 : 18-36.
76. Gieteling EW, Rinkel GJ. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 2003 ; 250 : 418-423.
77. Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease—to screen, to clip, to coil? *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2319-2322.
78. Chauveau D, Prison Y, Le Moine A, Franco D, Belghiti J, Grunfeld JP. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Nephrol* 1997 ; 26 : 265-289.
79. Vega C, Kwoon JV, Lavine SD. Intracranial aneurysms : current evidence and clinical practice. *Am Fam Physician* 2002 ; 15 : 601-608.
80. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, Gabow PA. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies : a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1023-1028.
81. Gibbs GF, Huston J 3rd, Qian Q, Kubly V, Harris PC, Brown RD Jr, Torres VE. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1621-1627.
82. Alam A, Perrone RD. Managing cyst infections in ADPKD : an old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1154-1155.
83. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grünfeld JP, Knebelmann B, Fakhouri F. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1183-1189.
84. Desouza RM, Prachalias A, Srinivasan P, O'Doherty M, Olsburgh J. Differentiation between infection in kidney and liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease : use of PET-CT in diagnosis and to guide management. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 1942-1945.
85. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyt O, Hassoun Z. Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 916-922.
86. Suwabe T, Ubara Y, Higa Y, Nakanishi S, Sogawa Y, Nomura K, Nishimura H, Hoshino J, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Nakamura M, Tomikawa S, Hara S, Takaichi K. Infected hepatic and renal cysts : differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : c157-163.
87. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007 ; 14 : 1287-1301.
88. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol* 1992 ; 147 : 329-332.
89. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 838-844.
90. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 318-325.
91. Levine E, Grantham JJ. Calcified renal stones and cyst calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease : clinical and CT study in 84 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992 ; 159 : 77-81.
92. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, Torres VE, LeRoy AJ, Gettman MT. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2010 ; 183 : 183-187.
93. Ng CS, Yost A, Strem SB. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease : contemporary urological management. *J Urol* 2000 ; 163 : 726-729.
94. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 332-342.
95. Torra R, Nicolau C, Badenas C, Navarro S, Pérez L, Estivill X, Darnell A. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997 ; 47 : 19-22.
96. Schievink WI, Huston J 3rd, Torres VE, Marsh WR. Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 1004-1007.
97. Belet U, Danaci M, Sarikaya S, Odabaş F, Utaş C, Tokgöz B, Sezer T, Turgut T, Erdoğan N, Akpolat T. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology* 2002 ; 60 : 138-141.
98. Stamm ER, Townsend RR, Johnson AM, Garg K, Manco-Johnson M, Gabow PA. Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 120-124.
99. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 221-228.
100. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, Lampainen E, Laakso M, Hartikainen J. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 1208-1216.
101. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1980 ; 92 : 202-204.
102. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, Lee EC. Diverticulitis and polycystic kidney disease. *Am Surg* 2000 ; 66 : 200-203.

103. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 863-868.
104. Kumar S, Fan SL, Raftery MJ, Yaqoob MM. Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 946-951.
105. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 615-617.
106. Ishikawa I, Chikamoto E, Nakamura M, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T. High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 321-326.
107. Danaci M, Akpolat T, Bařtemir M, Sarikaya S, Akan H, Selçuk MB, Cengiz K. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2825-2828.
108. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, Fujisawa M, Gohji K, Arakawa S, Kato H, Kobayashi S, Isojima S, Kamidono S. Assisted reproduction for infertile patients with 9+0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 110-113.
109. Vora N, Perrone R, Bianchi DW. Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 307-318.
110. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 520-525.
111. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Bryant JI. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 566-570.
112. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, Albouze G, Fournier P, Vischer U, Droz D, Noël LH, Grunfeld JP. Chronic kidney disease and pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1986 ; 15 : 103-141.
113. Ubara Y, Katori H, Tagami T, Tanaka T, Yokota M, Matsusita Y, Takemoto F, Imai T, Inoue S, Kuzuhara K, Hara S, Yamada A. Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 926-931.
114. Ubara Y, Tagami T, Sawa N, Katori H, Yokota M, Takemoto F, Inoue S, Kuzuhara K, Hara S, Yamada A. Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 571-579.
115. Harley JD, Shen FH, Carter SJ. Transcatheter infarction of a polycystic kidney for control of recurrent hemorrhage. *Am J Roentgenology* 1980 ; 134 : 818-820.
116. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, Nomura K, Nakanishi S, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 744-752.
117. Park HC, Kim CW, Ro H, Moon JY, Oh KH, Kim Y, Lee JS, Yin YH, Jae HJ, Chung JW, Ahn C, Hwang YH. Transcatheter arterial embolization therapy for a massive polycystic liver in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 : 57-61.
118. Sakuhara Y, Kato F, Abo D, Hasegawa Y, Shimizu T, Terae S, Shirato H. Transcatheter arterial embolization with absolute ethanol injection for enlarged polycystic kidneys after failed metallic coil embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008 ; 19 : 267-271.
119. Newman KD, Torres VE, Rakela J, Nagorney DM. Treatment of highly symptomatic polycystic liver disease. Preliminary experience with a combined hepatic resection-fenestration procedure. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 30-37.
120. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease : a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 112-118.
121. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, Gunson B, Koshiba T, Fournneau I, Mayer D, Buckels J, Mirza D, Roskams T, Elias E, Nevens F, Fevery J, McMaster P. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 238-245.
122. Everson GT, Taylor MRG, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology* 2004 ; 40 : 774-782.
123. Mekeel KL, Moss AA, Reddy KS, Douglas DD, Vargas HE, Carey EJ, Byrne TJ, Harrison ME, Rakela J, Mulligan DC. Living donor liver transplantation in polycystic liver disease. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 680-683.
124. Kramer A, Sausville J, Haririan A, Bartlett S, Cooper M, Phelan M. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease : the University of Maryland experience. *J Urol* 2009 ; 181 : 724-728.
125. King BF, Reed JE, Bergstrahl EJ, Sheedy PF 2nd, Torres VE. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst, and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1505-1511.
126. Lee YR, Lee KB. Reliability of magnetic resonance imaging for measuring the volumetric indices in autosomal-dominant polycystic kidney disease : correlation with hypertension and renal function. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 103 : c173-180.
127. Sandford RN. The diversity of PKD1 alleles : implications for disease pathogenesis and genetic counseling. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 765-767.

Ⅱ. 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) 診療指針

1. 診療のポイント

- 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD) において超音波画像所見が最も簡便で診断に有用である。
- ARPKD の嚢胞は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り、診断にはこの認識が重要である。
- 胎児超音波画像により ARPKD が疑われれば、出生後の管理を念頭に置いて、NICU への入室が遅滞なく行えるように手配する。
- 大部分の 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、腎の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。

2. 疾患概念と定義

ARPKD 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。

3. 診断

1) 一般的な診断方法

実際的には超音波画像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り、診断する際にはこの認識が重要である。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 1 に ARPKD 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²⁾。

典型的超音波画像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、わが国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

表 1 ARPKD における典型的な腎超音波画像

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 以下の嚢胞が見られる。
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 以下の嚢胞が見られる。
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 嚢胞は見られない。
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)。

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 歳以降においてこの情報の意義が高まる²⁾。

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²⁾。

3) 遺伝子診断

原因遺伝子が同定されており、理論的には遺伝子診断は可能である。ただし、時間と費用の負担が大きいためや商用化されていないことなどから、わが国ではほとんど行われていない。

出生前診断: 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は可能である。商用化されていないためわが国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 2 に示す²⁾。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。

5) Genotype

コラム

【ARPKD 原因遺伝子 (*PKHD1*) の変異と発症機序】

1) ARPKD 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²⁾。その遺伝子産物はフィブロシス

表 2 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

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^{2,15,16)}。

2) PKHD1 の遺伝子変異

これまでにミスセンス、ナンセンス、欠失・挿入・重複 (フレームシフト)、スプライスサイト併せて 300 以上が同定されている。変異は遺伝子全体に散らばっており、いわゆるホットスポットはない。遺伝子変異の部位よりも遺伝子変異の種類と臨床像との間に相関がみられる。両親から受け継いだ 2 つの遺伝子変異のうち、両方とも蛋白合成が途中で途切れるタイプの遺伝子変異 (ナンセンス変異) を有する場合は、ほぼ例外なく胎児期や新生児期に生命の危機に瀕する重症を示す。一方、新生児期を乗り切る症例では、少なくとも片方の遺伝子変異がミスセンス変異であることが多い。しかし、ミスセンス変異の一部はナンセンス変異と同様の重症例を引き起こす^{3,4,17~19)}。

3) 発症機序

PKHD1 変異が ARPKD を引き起こす発症機序の詳細は不明である。近年、PKD 遺伝子産物の局在が調べられ PKD1, PKD2, ARPKD の 3 つのヒト PKD の原因遺伝子蛋白が一次繊毛 (primary cilia) とその関連構造物に關与していることが明らかにされ、ARPKD と ADPKD に共通の病態生理の理論的根拠となっている。しかしながら、これらの遺伝子産物の局在は一次繊毛関連のみでなく、細胞-細胞間あるいは細胞-基質間、さらに小胞体にも存在し、一次繊毛関連機能異常のみでは PKD の病態は説明できない^{20,21)}。したがって、PKD の病態の解釈としては、PKD 関連遺伝子群の変異により、一次繊毛も含め、広い意味で細胞が外界の情報を感知するセンサーの破綻をきたし、そのために引き起こされる細胞病理により疾患が発症すると

考えられる。腎では特異的上皮細胞異常、すなわち異常な上皮細胞増殖 (過形成)、分泌、細胞外基質の変化が引き起こされ腎嚢胞を形成する。肝では肝内胆管上皮の増殖能の亢進がみられ、ductal plate malformation と呼ばれる特徴的な発生過程の異常を示し、肝内門脈血管周囲の線維化が進行する。

4. 疫学

ARPKD の頻度: 10,000~40,000 人に 1 人である^{2~5)}。PKHD1 遺伝子変異の頻度は約 1/70 と報告されている⁴⁾。

5. 臨床的特徴、病理など

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持っている両親 (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 1/4 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 2/3 である。

2) 臨床的特徴・管理の実際

ARPKD の徴候が超音波検査で妊娠第 2 期に明らかになることもあるが、通常は胎生第 30 週までは明らかでない。大部分の ARPKD 患者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)。胎児超音波画像により ARPKD が疑われれば、出生後の管理を念頭に置いて、NICU への入室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えない。

一方、乳児期およびそれ以降、腎の拡大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。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²⁾。

ARPKD の臨床所見に関するこれまでの文献のまとめを表 3 に示す^{6~11)}。

表 3 ARP KD 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カ月	27	23	41	72	33	—
1~12カ月	11	19	23	6	55(1~18カ月)	85
>1年	16	26	26	22	12(6~11年)	5
低ナトリウム血症	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	—
末期腎不全(%)	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カ月以降)	13	9	22	9	26

NA : not available, SD : standard deviation, M : 男児, F : 女児

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²⁾。集合管上皮細胞は過形成を示し、異形成はない。胎生早期に一過性に近位尿細管に嚢胞を認めるが、生後は確認できなくなる¹²⁾。

6. 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⁾。高血圧を積極的に治療しなければ心肥大、うっ血性心疾患へ進行しうる。

2) 先天性肝線維症

先天性肝線維症が存在し、拡張した肝内胆管が嚢胞様に見えるが、ADPKDに見られる肝嚢胞は認めない。この認識が重要である。生命予後の改善と腎不全管理の進歩により、先天性肝線維症に伴う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、脾機能亢進症により血小板減少、貧血、白血球減少をきたす。超音波による観察が非侵襲的で有用である。明らかな肝徴候を示す患者では、細菌性胆管炎が致命的になりうる合併症の一つであり、生後数週の患児の報告もある²⁾。肝線維症の管理は関連専門医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)。

7. 治 療

A. 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、根本的治療はしばしば困難である。

B. 進行を抑制する治療

1) 降圧療法

ADPKDと同様に高血圧の治療が重要で、ACEIやARBの効果期待できるが、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拮抗薬も降圧効果が期待でき必要に応じて使用する。PKDの基本病態に細胞内Caイオン濃度低下があるが²⁾、今のところCa拮抗薬と疾患進行との関与は明らかでない。

2) 飲水の励行

ADPKDの指針に記載されている通り、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ににくい。

C. 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。

8. 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ことが明らかになっている。

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¹¹⁾。1990年以降に出生した153例における解析では、生後1カ月間の死亡率が最も高く、全死亡症例36例中21例(58%)がこの期間に死亡している⁶⁾。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^{13,14)}。

予後判定基準：明らかな判定基準はない。ただ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と報告されている。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るが、有意ではなかったとの報告がある。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ためと考察されている⁶⁾。

9. 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。

10. 今後の課題

1) まずはわが国におけるARPKD実態の把握が重要であり、日本腎臓学会のレジストリーが推進されることが期待される。

2) ARPKDの動物モデルには自然発症の優れたものが多く、それらを用いた病態解析の基礎的研究は、ARPKDだけでなくADPKDの病態解明にも有用である。

文 献

1. 日本腎臓学会. 常染色体劣性遺伝多発性嚢胞腎. 腎臓病学の診断アプローチ. 1995:92.
2. Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) Pediatric Nephrology, 6th ed, Heidelberg: Springer, 2009; 849-887.
3. Zerres K, Mucher G, Becker J, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. Am J Med Genet 1998; 76: 137-144.
4. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mütcher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. J Mol Med 1998; 76: 303-309.
5. Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000; 20: 837-855.
6. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. Pediatrics 2003; 111: 1072-1080.
7. Capisonda R, Phan V, Traubici J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: clinical course and outcome, a single center experience. Pediatr Nephrol 2003; 18: 119-126.
8. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, Schärer K. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. Acta Paediatr 1996; 85: 437-445.
9. Kaariainen H, Jaaskelainen J, Kivisaari L, Koskimies O, Norio R. Dominant and recessive polycystic kidney disease in children: classification by intravenous pyelography, ultrasound, and computed tomography. Pediatr Radiol 1998; 18: 45-50.
10. Gagnadoux MF, Habib R, Levy M, Brunelle F, Broyer M. Cystic renal diseases in children. Adv Nephrol Necker Hosp 1989; 18: 33-57.
11. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. Pediatr Nephrol 1997; 11: 302-306.
12. Nakanishi K, Sweeney WE Jr, Zerres K, Guay-Woodford LM, Avner ED. Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 760-763.
13. Munding M, Al-Uzri A, Gralnek D, Riden D. Prenatally diagnosed autosomal recessive polycystic kidney disease: initial postnatal management. Urology 1999; 54: 1097.
14. Jamil B, McMahon LP, Savige JA, Wang YY, Walker RG. A study of long-term morbidity associated with autosomal recessive

- sive polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 205-209.
15. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milliner DS, Torres VE, Harris PC. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 259-269.
 16. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, Bergmann C, Senderek J, Esquivel E, Zeltner R, Rudnik-Schöneborn S, Mrug M, Sweeney W, Avner ED, Zerres K, Guay-Woodford LM, Somlo S, Germino GG. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1305-1317.
 17. Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Kirfel J, Furu L, Onuchic LF, Rossetti S, Harris PC, Somlo S, Guay-Woodford L, Germino GG, Moser M, Büttner R, Zerres K. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004 ; 23 : 453-463.
 18. Bergmann C, Kupper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2005 ; 25 : 225-231.
 19. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C, Bourillon A, Gubler MC, Bouvier R, Pascaud O, Elion J, Grandchamp B, Michel-Calemard L, Missy P, Zaccaria I, Le Nagard H, Gerard B, Loirat C ; Société Française de Foetopathologie, Barbet J, Beaufrère AM, Berchel C, Bessières B, Boudjema S, Buenerd A, Carles D, Clemenson A, Dechelotte P, Devisme L, Dijoud F, Espérandieu O, Fallet C, Gonzalès M, Hillion Y, Jacob B, Joubert M, Kermanach P, Lallemand A, Laquerrière A, Laurent N, Liprandi A, Loeuillet L, Loget P, Martinovic J, Ménez F, Narcy F, Roux JJ, Rouleau-Dubois C, Sinico M, Tantau J, Wann AR. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 350-358.
 20. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease : autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 40-55.
 21. Sweeney WE Jr, Avner ED. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Cell Tissue Res* 2006 ; 326 : 671-685.