

エビデンスに基づく
多発性嚢胞腎
PKD
診療ガイドライン

2020
ダイジェスト版

監修：成田一衛
新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

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）
難治性腎障害に関する調査研究班

はじめに

本ガイドラインは、平成 29 年～31 年(令和元年)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)「難治性腎障害に関する調査研究」の診療ガイドライン作成分科会(岡田浩一分科会長)により作成されたものである。

わが国では 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 疾患の診療指針(ガイドライン)がまとまったものとしては、平成 20～22 年度、厚生労働省科学研究費補助金「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一班長)で最初に作成され、平成 23 年に公表されている。ここではエビデンスを考慮しつつ専門医のコンセンサスに基づいた診療指針が作成された。その後、平成 23～25 年度「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一班長)では、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 4 疾患のエビデンスに基づく診療ガイドライン 2014 が作成され発表された(木村健二郎診療ガイドライン作成分科会長)。

そして、平成 26～28 年度の研究班(松尾清一、丸山彰一班長)の診療ガイドライン作成分科会(成田一衛分科会長)では、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。そのうえで、新たなエビデンスとともに日本腎臓学会および本研究班の腎臓病レジストリーから見出された新たな疫学データを入れて、各診療ガイドラインをアップデートした(エビデンスに基づく診療ガイドライン 2017)。

今回の各診療ガイドラインは約 6 年ぶりに発表する全面改訂版であり、診療ガイドライン作成手順に則り、最新のエビデンスを盛り込み、また前回のアップデート版では課題として残されていた、医師以外の医療者や患者側からの意見も取り入れることを意図して作成した。

なお、新たな難病医療提供体制として、厚生労働省難病対策課長通知「都道府県における地域の実情に応じた難病の医療提供体制の構築について」(平成 29 年 4 月 14 日)では、各都道府県単位で難病診療連携拠点病院の指定、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院などの指定を行い、難病コーディネーターを配置することを通知した。そして、この体制においてそれぞれの難病ごとに拠点病院などへの紹介基準などを、診療ガイドライン内に記載することを推奨している。この点について、本研究班でも議論を重ねた。そもそもこの難病医療提供体制は、診断・療養が困難な稀少神経難病などを主に想定したものであり、一方本ガイドラインが対象とする腎臓病 4 疾患に関しては、診断そのものは専門医であれば比較的容易であること、難治例については日頃からの医療連携のなかで対処するものであり、特に全国一律の紹介基準というものは設定しがたいのが現状であることから、特別な記載は行わない方針とした。

本ガイドラインは、主に腎臓専門医が利用することを想定して作成されたが、これらの腎疾患を診療する機会があるすべての医師の診療レベル向上にも有用と考える。作成にご協力頂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の臨床に活用されることにより、わが国の腎疾患診療のレベルが向上し、それぞれの患者の予後と QOL が改善されることを願う。

2020 年 8 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
難治性腎障害に関する調査研究班
研究代表 **成田一衛**

診療ガイドライン作成分科会
研究分担者 **岡田浩一**

多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン執筆者一覧

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)

難治性腎障害に関する調査研究班

研究代表者 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 岡田 浩一 埼玉医科大学医学部腎臓内科学

古市 賢吾 金沢医科大学医学部腎臓内科学

西尾 妙織 北海道大学病院内科Ⅱ

診療ガイドライン分科会 PKD-WG

リーダー 土谷 健 東京女子医科大学血液浄化療法科

研究協力者 西尾 妙織 北海道大学病院内科Ⅱ

三戸部倫大 竹田総合病院腎臓内科

市川 大介 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

林 宏樹 藤田医科大学医学部腎臓内科学

本田謙次郎 東京大学医学部腎臓・内分泌内科

中西 浩一 琉球大学大学院医学研究科育成医学(小児科)講座

真壁 志帆 東京女子医科大学腎臓内科

諏訪部達也 虎の門病院腎センター内科

内山 清貴 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

倉重 眞大 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

仲谷 慎也 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

古志 衣里 小牧市民病院腎臓内科

関根 章成 虎の門病院腎センター内科

石川 英二 済生会松阪総合病院腎臓センター

尾形宗士郎 藤田医科大学保健衛生学部看護学科

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科

浜 武継 和歌山県立医科大学小児科

金子 佳賢 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科

河野 春奈 順天堂大学大学院医学系研究科泌尿器外科学講座

瀬田 公一 京都医療センター腎臓内科

日高 寿美 湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

甲斐 平康 筑波大学医学医療系腎臓内科学

嶋津 啓二 大阪府済生会中津病院腎臓内科

武藤 智 順天堂大学大学院医学系研究科泌尿器外科学講座

望月 俊雄 東京女子医科大学腎臓内科

花岡 一成 東京慈恵会医科大学総合診療内科・遺伝診療部

片岡 浩史 東京女子医科大学腎臓内科

堀江 重郎 順天堂大学大学院医学系研究科泌尿器外科学講座

査読学会

日本泌尿器科学会, 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

査読者一覧

日本腎臓学会学術委員会

難治性腎障害に関する調査研究班 疾患登録・疫学調査研究分科会多発性嚢胞腎ワーキンググループ
同 診療ガイドライン分科会ネフローゼ症候群ガイドラインワーキンググループ

目次

I 疾患概念・定義(病因・病態生理)	1
1. 疾患概念・定義(病因・病態生理)	1
II 診断	1
1. 診断基準	1
2. ADPKD の難病診断基準	1
3. 鑑別診断	2
4. 画像診断	2
5. 総腎容積測定	2
6. 遺伝子診断	3
7. 小児ならびに若年者での診断	3
8. 初発症状	3
9. リスク分類	3
III 有病率・予後	4
IV 治療・合併症対策	5
1. 進行を抑制する治療	5
2. 合併症とその対策	6
3. 合併症に対する特殊治療	7
4. 末期腎不全に対する腎代替療法	8
V ARPKD	9
1. 疾患概念・定義	9
2. 診断	9
3. 疫学・予後	10
4. 治療	11

I 疾患概念・定義(病因・病態生理)

1. 疾患概念

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。遺伝性嚢胞性腎疾患のなかでは最も頻度の高い疾患である。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 歳代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、80% が *PKD1* 遺伝子の変異、15% が *PKD2* 遺伝子の変異、残りの 5% は両遺伝子の変異を検出できなかったか、その他の遺伝子の変異とされている。

II 診断

1. 診断基準

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。ADPKD は常染色体優性遺伝形式であり、患者の子どもに 50% の確率で遺伝する。したがって、遺伝子診断は重要だが、現状では家族歴と両腎の嚢胞個数が診断基準となり、遺伝性疾患でありながら遺伝子診断は診断基準に含まれない。

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. ADPKD の難病診断基準

以下のいずれかを満たす場合

- ・CKD 重症度分類ヒートマップで赤色部分

- ・ 総腎容積 750 mL 以上かつ年間総腎容積増大速度 5% 以上

3. 鑑別診断

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など非遺伝性嚢胞性腎疾患と、結節性硬化症など遺伝性嚢胞性腎疾患を鑑別する。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。その他にも常染色体劣性多発性嚢胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD)はもとより、常染色体優性尿細管間質性腎疾患(autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: ADTKD)、若年性ネフロン瘻(juvenile nephronophthisis)、口腔顔面指趾症候群(oral-facial-digital syndrome)、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)などが鑑別すべき疾患として挙げられる。

4. 画像診断

超音波検査はADPKD診断の基本的画像検査法だが、進行度評価のためのバイオマーカーとして総腎容積(total kidney volume: TKV)が標準であり、経時的フォローには単純CTあるいはMRIが適切である。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。

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、わが国の難病指定基準にTKVやその経時的変化が必要であることを考慮すれば、少なくとも年1回は行うべきである。



図1 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2 造影CT画像

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。

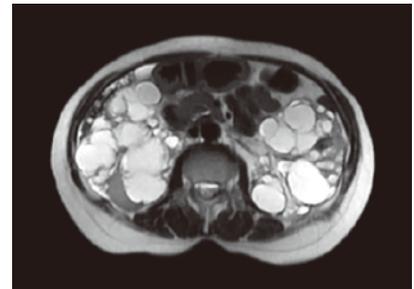


図3 MRI T2強調画像

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。

5. 総腎容積(total kidney volume: TKV)測定

TKVは進行評価のバイオマーカーと認識されており、正確に腎およびTKVを測定する複数の方法が報告されている。

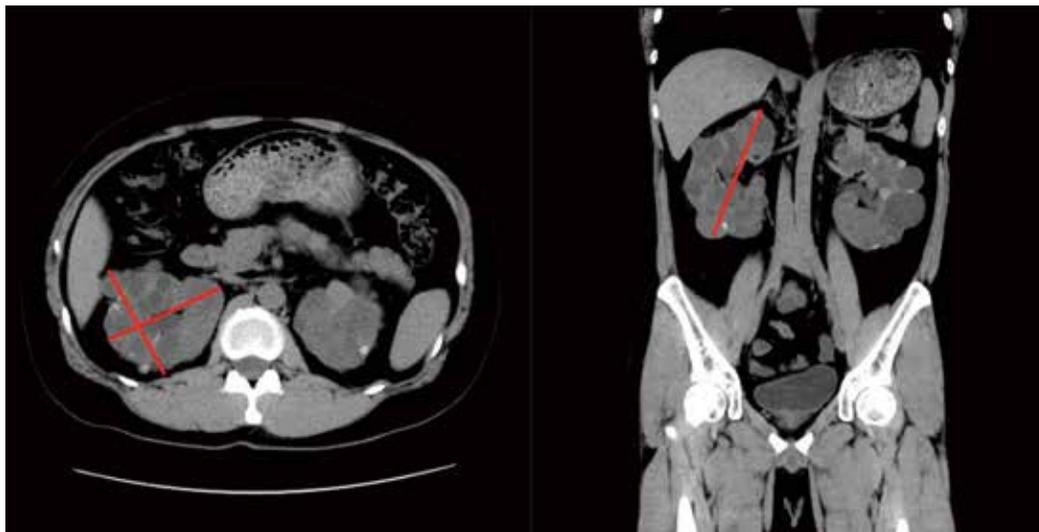


図4 楕円法による TKV 測定
片腎の3方向を測定し、楕円と仮定して計算する。
片腎容積 = $\pi/6 \times \text{length} \times \text{width} \times \text{depth}$

6. 遺伝子診断(遺伝子スクリーニングも含めて)

ADPKD は病因遺伝子が判明している常染色体優性多発性嚢胞腎であるが、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ため、遺伝子診断は必ずしも必要ではない。

7. 小児ならび若年者での診断

小児期においては 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を実施する場合、患者、家族への十分な説明と理解を得たうえで実施すべきである。

8. 初発症状

30～40 歳代まで無症状で経過することが多い。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、腹部膨満などが挙げられる。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 週持続する痛みと定義され、約 60% の症例に認められるが、多くは肝、腎嚢胞による圧迫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。無症状のまま、他覚的に人間ドックや健診などで高血圧、蛋白尿、腎嚢胞、腎機能低下を指摘され診断されることも少なくない。

9. リスク分類

病勢進行を客観的に示すバイオマーカーとして、現在では、TKV、身長で補正した ht-adjusted TKV (htTKV) が標準的に使われている。その他に、原因遺伝子変異の種類や、年齢、性別、体重、高血圧や蛋

スク因子として知られている。リスク分類として年齢と htTKV から分類する Mayo クラス分類や、性別、高血圧、腎尿路合併症、原因遺伝子変異種類によって分類する PROPKD スコアが知られている。

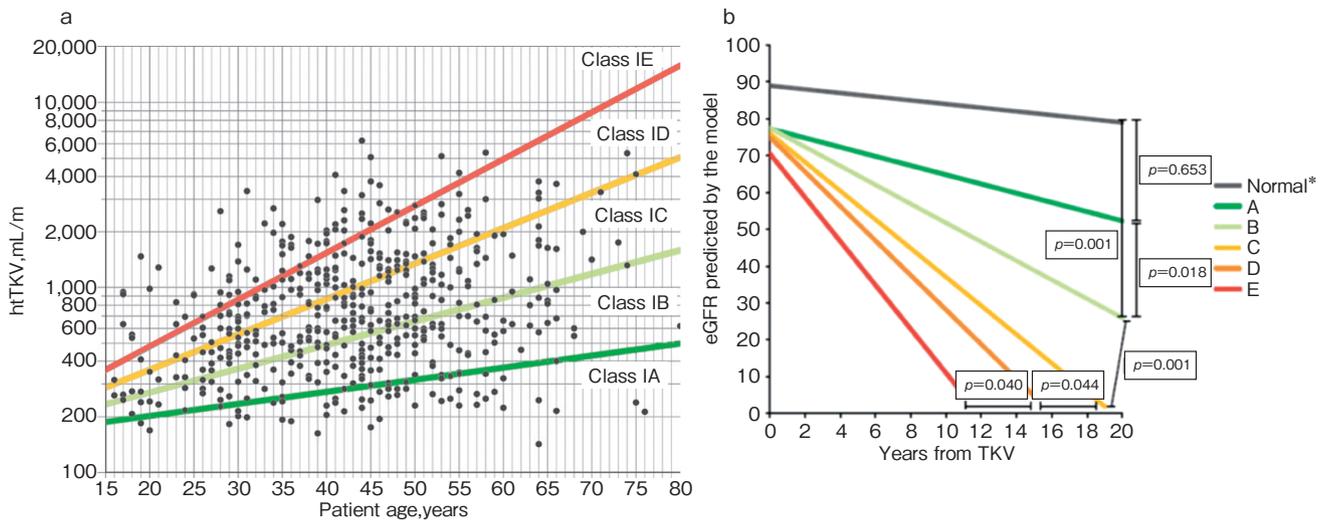


図5 Mayo クラス分類

a: Class I の 5 段階のクラス分類, b: Class I の腎機能低下予測

表2 PROPKD スコア表

因子	点数
男性	1
35歳以前に発症した高血圧	2
35歳以前に発症した腎尿路合併症	2
PKD2 変異	0
Nontruncating PKD1 変異	2
Truncating PKD1 変異	4

低リスク 0~3点

中等度リスク 4~6点

高リスク 7~9点

Ⅲ 有病率・予後

1994年のわが国での疫学調査から、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。しかし、わが国の単施設の調査結果ではあるが、2017年度の人口10万人対の有病率は137で、日本人730~1,471人に1例がADPKD患者と推定され、過去の報告より明らかに多い結果であった。

ADPKDでは60歳代までに約半数が末期腎不全に至る。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では他の原疾患による透析患者に比べ、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。

IV 治療・合併症対策

1. 進行を抑制する治療

1) 治療に関する CQ

CQ 1-1: 高血圧を伴う ADPKD 患者に RA 系阻害薬は推奨されるか?

推奨グレード 2C ACE 阻害薬もしくは ARB は高血圧を伴う ADPKD の末期腎不全への進展抑制効果および蛋白尿抑制効果が期待できるため、その使用を提案する。

CQ 1-2: 高血圧を伴う ADPKD 患者に厳格な降圧療法は推奨されるか?

推奨グレード 2B 厳格な降圧療法は ADPKD のアルブミン尿, 左心肥大, 腎容積増大を改善する効果が期待できるが, ふらつきなど副作用の頻度が高いため, 50 歳未満で eGFR > 60 mL/分/1.73 m² かつ降圧療法に忍容性がある ADPKD 患者に限って, 厳格な降圧療法を実施することを提案する。

要約

高血圧は ADPKD に合併する頻度が高く, 若年発症で, 腎機能が低下する前から認められることが多い。ACE 阻害薬もしくは ARB による降圧療法は, 末期腎不全への進展抑制効果や蛋白尿抑制効果が期待できる。血圧 110/75 mmHg 未満の厳格な降圧療法は, 50 歳未満で eGFR > 60 mL/分/1.73 m² の患者であればアルブミン尿, 左心肥大, 腎容積増大を改善する効果が期待できるが, ふらつきや立ちくらみには注意が必要である。ACE 阻害薬と ARB を併用するメリットはない。以上から, 高血圧を伴う ADPKD 患者に対し RA 系阻害薬を使用することを提案する。また, 50 歳未満で eGFR > 60 mL/分/1.73 m² かつ忍容性のある患者に限って 110/75 mmHg 未満の厳格な降圧を目指すことを提案する。

※ RA 系: レニン-アンジオテンシン系阻害薬

ACE 阻害薬: アンジオテンシン変換酵素阻害薬

ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬

CQ 2 ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか?

推奨グレード 1A 急速に進行する, もしくは急速な進行が予想される成人 ADPKD 患者に対し, 利尿に伴う有害事象に留意し, 肝機能検査値をモニターしたうえで, 腎機能低下の抑制を目的としたトルバプタン治療を推奨する。

要約

腎機能低下が進行すると想定される早期 (TEMPO 3:4 試験), およびある程度腎機能低下が進行した後期 (REPRISE 試験) の成人 ADPKD 患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) をメタ解析したところ, バソプレシン V2 受容体拮抗薬トルバプタン投与は, eGFR 低下速度を 0.92 mL/分/1.73 m²/年抑制した。加えて, トルバプタン投与により総腎容積増大の抑制が得られ, 腎臓痛発生の減少, アルブミン尿の減少も期待される。トルバプタンによる腎機能低下の抑制効果はどの CKD ステージにおいてもみられるが, 長期投与例において薬理作用の持続性と累積性がみられたことや, TEMPO 3:4 試験後のオープンラベル延長試験 (TEMPO 4:4 試験) の結果から, 早期からの治療介入が重要である。

経過観察に基づく急速進行例や、画像診断などに基づき急速な進行が予想される例など、診療情報を駆使し進行が速く予後不良な症例を同定したうえで、腎機能低下の抑制を目的としたトルバプタン治療を推奨する。トルバプタン治療に際しては、利尿に伴う有害事象および肝機能障害発生のモニタリングを要する。

■ 飲水の励行・たんぱく質制限食・カロリー制限

飲水に関しては、少なくとも脱水状態や口喝が続くことのないよう、飲水を促すことが推奨される。

たんぱく質制限食の意義は認められていない。ただしCKDとしての位置づけからはCKD診療ガイドに準拠したバランスのとれた食事が、合併症予防の観点からは推奨される。

カロリー制限が動物モデルで腎障害の進展、腎サイズの増大を抑制したとする報告があり、ヒトにおいても早期のADPKD患者では過剰体重や肥満は増悪因子として推定されている。

2. 合併症とその対策

1) 合併症に関するCQ

CQ 3 ADPKD患者に対する脳動脈瘤のスクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード 2C ADPKD患者において脳動脈瘤のスクリーニングによる全死亡率の低下および脳動脈瘤破裂の予防を支持するエビデンスはないが、頭部単純MRアンギオグラフィ(MRA)によるスクリーニングの実施を提案する。特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある患者には推奨する。

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の未破裂脳動脈瘤の有病率はADPKDではない患者と比較して有意に高く、脳動脈瘤破裂は致死性の合併症であるが、既報において脳動脈瘤のスクリーニングによる「全死亡率の低下」、「脳動脈瘤破裂の予防」、「脳神経外科医への早期紹介」に関して明確なエビデンスはない。しかし、ADPKDの脳動脈瘤による死亡率は4~7%と生命予後に大きく影響し、2編の決断分析ではスクリーニングにより平均余命を0.9年延長し、質調整生存年を1.29年改善させ費用対効果に優れると報告されている。生命予後改善の観点からMRAによる脳動脈瘤のスクリーニングは有用と考えられる。

CQ 4 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 2C 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、治療選択肢として考慮されるが、乱用は避けるべきである。

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。嚢胞感染の起原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、ニューキノロン系抗菌薬の適応にならない病原体が嚢胞感染症の起原菌として少なからず報告されており、大腸菌などグラム陰性菌のなかにも耐性菌が高頻度に認められていることから、

ニューキノロン系抗菌薬の乱用は避けるべきと考えられる。水溶性抗菌薬でも完治した嚢胞感染症例も少なからず報告されており、ニューキノロン系抗菌薬を重症嚢胞感染症患者、初期治療に不応性嚢胞感染症患者などに適応を絞って使用することを提案する。

■ 嚢胞感染(ドレナージ術)

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、巨大な感染性嚢胞や再燃性嚢胞感染に対しては、より早期のドレナージが提案される。

■ 嚢胞出血/血尿

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。難治性の嚢胞出血に対しては、トラネキサム酸を経静脈あるいは経口投与することで速やかに止血されたという報告もあり、投与を考慮してもよい。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。

■ 尿路結石

ADPKDにおいて、20～30%に尿路結石が合併するといわれている。発生原因には、解剖学的な尿流停滞と代謝障害が関与している。ADPKDでの尿路結石の予防効果を検討した報告はないが、水分摂取などの一般的な尿路結石の再発予防法が提案される。

■ 腎臓痛

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、その際には非ステロイド性抗炎症薬(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。

■ 心臓合併症(心臓弁膜症を含む)のスクリーニング

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。わが国の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弁膜症患者ではスクリーニングで中等度以上MRと診断された症例については重症度評価、および引き続く治療により、生命予後改善が期待されるため、ADPKDにおいては、心臓超音波検査による心臓合併症(心臓弁膜症を含む)スクリーニングの実施を推奨する。

3. 合併症に対する特殊治療

■ 腎嚢胞穿刺吸引

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。

■ 腫大した多発性嚢胞腎および肝に対する動脈塞栓療法

ADPKD 患者の腫大腎に対する腎動脈塞栓療法(transarterial embolization: 腎 TAE)は、腫大した腎容積縮小に有効であるという多くの報告がされ、近年では移植前の移植床の確保目的や腎腫大による症状の改善目的に多くの国で、行われるようになってきている。

ADPKD 患者の腫大肝に対する肝動脈塞栓療法(transarterial embolization: 肝 TAE)の報告は少ないが、肝 TAE が ADPKD の腫大肝を縮小する効果があることが示されており、ADPKD 患者の肝容積縮小に有効である可能性がある。

■ 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)

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稀であり、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。

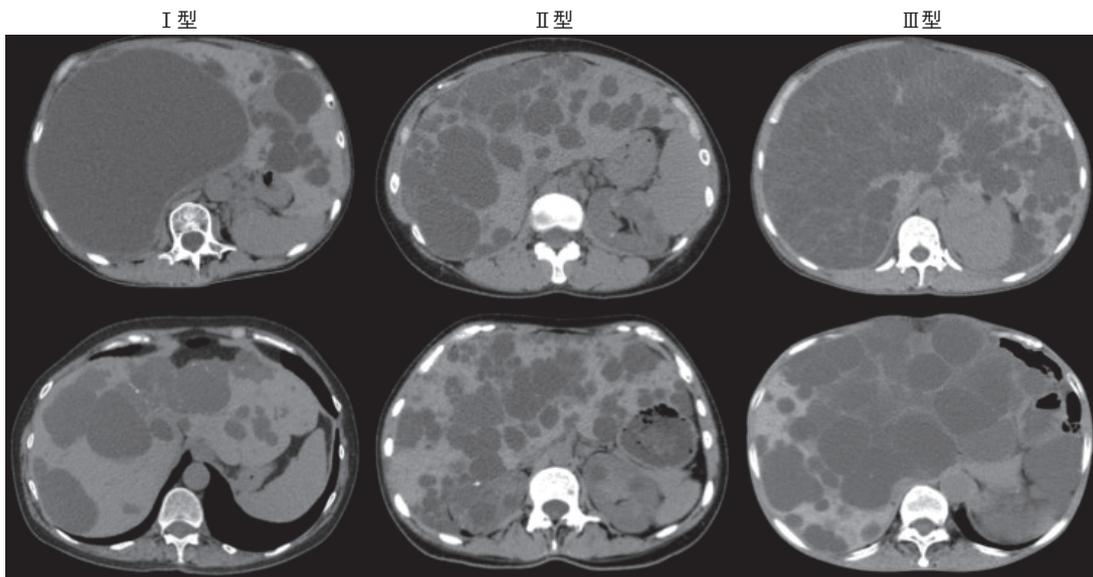


図6 Gigot 分類

- I 型：ドレナージ術，開窓術。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：肝切除術。小型～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：肝移植術。小型～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。

4. 末期腎不全に対する腎代替療法

■ 血液透析

一般的に 1 回 4 時間，週 3 回の治療を行う。一般に腎腫大および肝腫大を伴う ADPKD 患者は大量の腹

膜透析液貯留に困難を伴うことがあるため、血液透析が腹膜透析よりも多く行われる。血液透析導入後の固有腎の縮小は腎移植後と比較して軽微である。

■ 腹膜透析

腎臓が腫大している場合は、腹腔内の透析液貯留スペースを確保するために片方または両方の腎臓を摘出することがある。

■ 腎移植

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。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。他の原疾患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。一般に腎臓移植後に固有腎のサイズは縮小するため、腎移植時に固有腎摘除術を全例に対して行う必要はない。

V ARPKD

1. 疾患概念・定義

1) 病因・病態生理

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* の遺伝子バリエーションが主な原因で、多彩な臨床像にもかかわらず大部分の症例で本遺伝子が原因である。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。

2. 診断

1) 症候学・症状・検査所見

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(表 3, 4)。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典型的嚢胞様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る。ARPKD の徴候は、妊娠第 2 期に超音波で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鑑別すべき疾患としては、ADPKD が重要である(表 5)。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。これまで、大部分の ARPKD 患者は新生児期に症候を示すと考えられてきたが、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。

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

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).	

表 5 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

3. 疫学・予後

1) 発症率・有病率・治療成績

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.

2) 遺伝子診断

ARPKD は単一遺伝子疾患であり, 遺伝子診断に適している. しかし, 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.

3) 出生前診断

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は大きい. しかし, 超音波など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 における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.

4. 治療

乳児期から高血圧を呈することが多く、ACE 阻害薬や ARB を中心とした降圧療法を行う。多剤併用療法を要することも多い。末期腎不全に至った場合、児に適した腎代替療法(血液透析、腹膜透析、腎移植)を選択する。腹膜透析を施行する際、呼吸状態の改善のため、あるいは栄養摂取や透析のための腹腔内容量の確保を目的として片側または両側の腎摘出が必要な場合がある。生活の質や成長発達の面からは腎移植が最も勧められるが、治療方針を決定するうえで肝合併症の評価が非常に重要である。反復性胆管炎または門脈圧亢進症の重大な合併症(出血コントロール困難な食道静脈瘤、難治性腹水、肝肺症候群など)を有する末期腎不全例は肝腎移植の適応と考えられる。

エビデンスに基づく
多発性嚢胞腎 PKD 診療ガイドライン 2020 ダイジェスト版

発行 2021年3月31日

監修 成田一衛・新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

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
腎障害に関する調査研究班

制作 株式会社 東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 電話 03-3265-3551

*本ダイジェスト版は「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 PKD 診療ガイドライン 2020」より抜粋したものである。