

多発性嚢胞腎とは？

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)は最も多い遺伝性腎疾患で、正確な患者頻度は不明ですが、本邦では約 1000～4000 人に 1 人の頻度で発生していると報告されています。一般的な経過では、両側の腎臓に多数の嚢胞が出現し、加齢とともに徐々に大きくなり、腎臓全体の大きさ（腎容積）が増大します。それに伴い、腎機能が徐々に悪化し、最終的に末期腎不全となり、人工透析が必要となります。腹部膨満症状が強く、食事が十分に摂れなくなり、るい瘦（栄養失調）が目立つ患者さんがしばしば見られます。

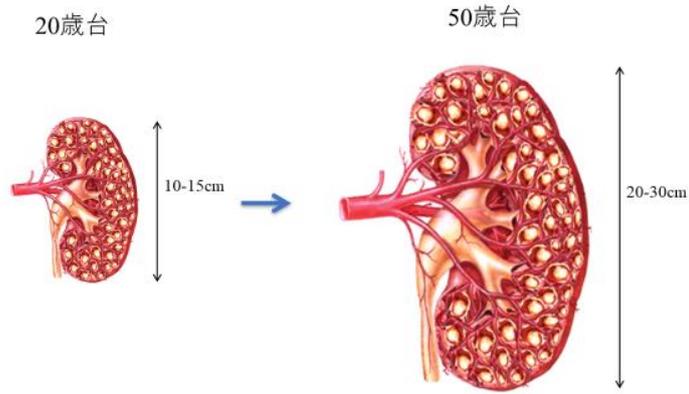
また、腎嚢胞だけでなく、しばしば肝臓にも嚢胞が出現し、多発性嚢胞肝(PLD)を呈します。PLD は、ADPKD の腎外病変としては、最も頻度が高い病変で、腎臓以上に肝臓が腫大する患者さんも見られます。また、肝臓だけでなく、膵臓や卵巣などにも嚢胞ができることが知られています。

原因遺伝子としては、PKD1 遺伝子異常（約 85%）、PKD2 遺伝子異常（約 15%）がある言われています。常染色体優性遺伝を示すため、ご両親のどちらかにこの病気の方がいると、50%の確率でその子供様にも遺伝します。最近では、全く家族歴のない ADPKD 患者の方も 10～20%程度いると報告されています。また、PKD1 遺伝子、PKD2 遺伝子以外の遺伝子異常も報告されています。

多発性嚢胞腎の一般的な経過

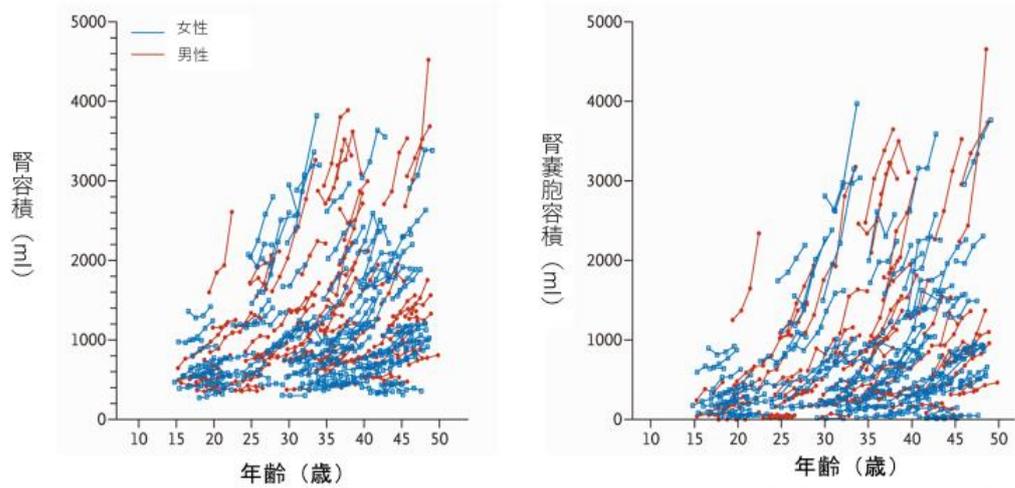
典型的な多発性嚢胞腎の経過としては、[図 1](#) に示したように、20 歳台では正常な腎臓の大きさですが、50 歳台には、20～30cm 程度まで大きくなります。[図 2](#) に示したように、腎容積の大きくなる速さは、人によってかなり異なりますが、加齢に伴い、加速度的に腎容積は大きくなります。[図 3](#) に示したように、腎容積がある大きさを超えるまでは代償されるので、腎機能は一定に保たれますが、ある時点を過ぎると直線的に低下し、末期腎不全に至ります。進行の速さは個人差が大きいですが、一般的には、30 歳頃より高血圧を認めるようになり、40 歳代より腹部膨満感を自覚し始め、腎機能が低下し、60 歳頃、末期腎不全となり、人工透析が必要になります。本邦において、ADPKD 患者さんの平均透析導入年齢は、約 62 歳です。

図1. 多発性嚢胞腎の成長



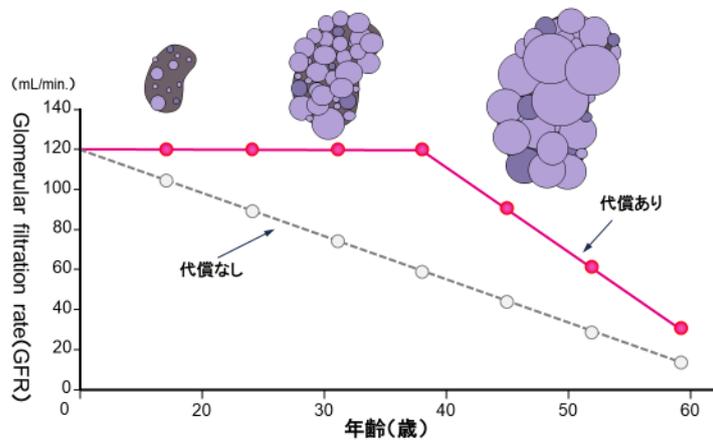
腎嚢胞と腎容積は加齢とともに大きくなる

図2. 腎容積と腎嚢胞容積の年齢による変化



Grantham, et al. *N Engl J Med* 354:2122-30, 2006

図3. 加齢による腎機能の変化



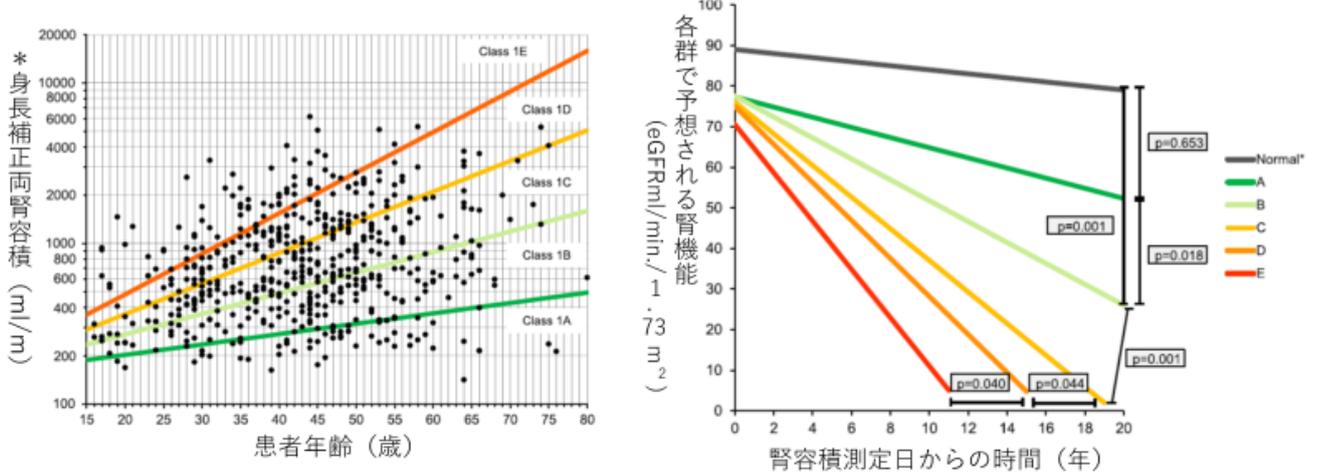
Grantham, et al.: *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 148-157, 2006

多発性嚢胞腎の予後分類

どんな遺伝子異常を持っているか、若年から高血圧があるか、蛋白尿を合併しているか、尿路感染や血尿などの泌尿器系の合併症の既往があるか、などが多発性嚢胞腎の予後に影響すると言われています。遺伝子では、PKD1 遺伝子の異常があると、PKD2 遺伝子の異常のある患者さんよりも予後が悪いと言われています。しかし、PKD1 遺伝子異常の患者さんの中にも非常にゆっくり進行する患者さんがいることも分かっています。同じ家族でも、かなり病気の進行の速さが違うことがあります。

現在、最も予後を正確に予測できる因子と言われているのが、腎容積です。図4で示したように、各年齢で、どのくらいの腎容積があるかで、予後分類されています。身長1m当たりの両側の腎容積の合計により、Class1A から1Eに分類されており、最も腎容積が大きな群である Class1E が最も予後が悪いとされています。15 歳から予後分類されており、非常に若い年齢から、自分の予後を予測することができます。Class1C 以上に分類されるような方では、将来、腎不全になる可能性が高いと考えられます。

図4. 年齢と身長補正腎容積による予後予測分類



* 身長補正両腎容積：身長1m当たりの左右腎容積の合計

進行した多発性嚢胞腎の治療

腎動脈塞栓術

進行した多発性嚢胞腎の患者さんの中には、腫大腎のために腹部膨満症状が強くなり、食事が十分に摂れなくなり、るい瘦が目立つ患者さんがしばしば見られます。このような患者さんでは、生活の質(QOL)も著しく低下します。この著明な腫大腎に対する治療は非常に困難で、長年にわたり腎臓内科医、泌尿器科医の大きな課題でありました。当院では、1997年より世界で初めて、多発性嚢胞腎患者さんの腫大した嚢胞腎に対して、腎容積を小さくする目的で腎動脈塞栓術(腎TAE)を始め、2017年までに1000人以上の患者さんに対して、この治療を行って参りました。これは、世界一の手術件数で、日本全国はもとより、中国や米国などの諸外国からも患者さんを受け入れて参りました。当院では、この経験の蓄積により、近年ではより安全にこの治療が行えるようになっていきます。

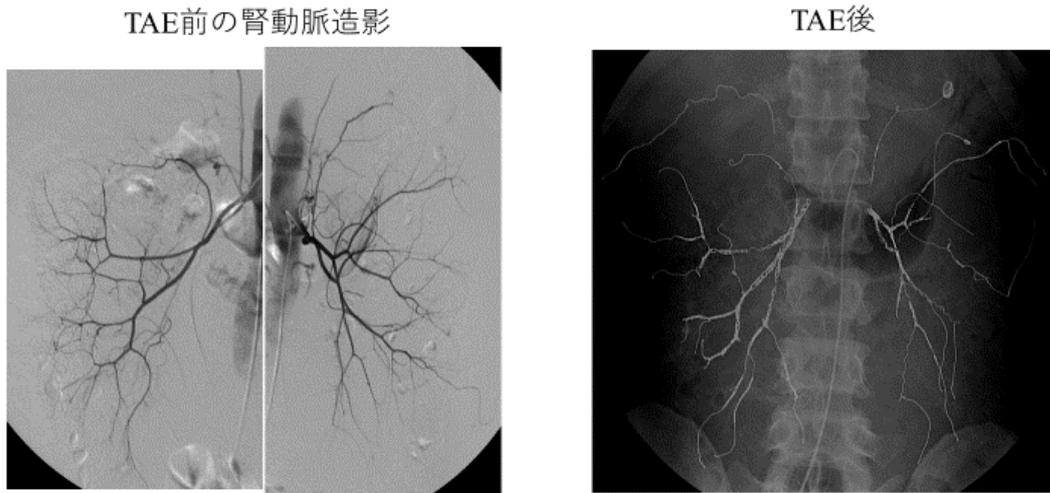
図5に示したように、腎動脈のできるだけ末梢からプラチナ製のマイクロコイルで塞栓していく方法で腎動脈を塞栓しています。腎TAE後には、数日間、強い腹痛や発熱が見られます。通常、硬膜外麻酔を用いて、治療に伴う痛みを軽減しています。腎TAE後には腎容積は徐々に小さくなり、1年間で平均45%ほど小さくなります(図6, 7)。最近の我々の研究で、この腎TAEの治療効果は、若くて、透析歴が短く、血圧が高い患者さんほど、腎縮小効果が高いことが分かってきました。

腎TAEをすることで著明な腎縮小効果が得られますが、反面、残腎機能が消失し無尿になります。従って、基本的には透析導入後で、尿量500mL/日以下の患者を適応としています。しかし、それ以上の尿量がある患者でも強い腹部膨満症状があり治療を強く希望される場合には、十分な説明と同意のもとに治療を行うこともあります。透析に入ってから尿が出ているということは、透析患者さんの生命予後を改善すると報告されていますので、自尿が多く保たれている場合には、腎TAEを受けることに十分な検討を必要とします。

大腿動脈の閉塞や狭小化、蛇行が強くカテーテル操作が困難な患者さんや、活動性の嚢胞感染症のある患者さんや、腎細胞癌以外の膀胱癌や尿管癌などの転移性腎腫瘍が疑われる患者さん、その他の手術に耐えられない恐れのある患者さんでは、基本的に腎TAEを行うことができません。

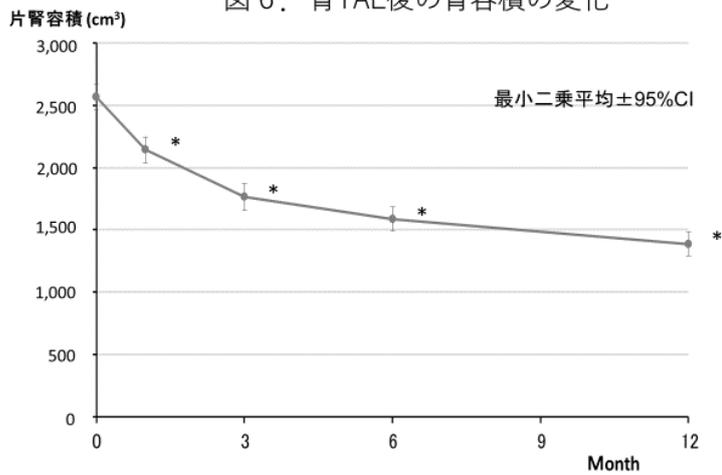
腎TAE後には、腎容積が急激に縮小するため、それに合わせて血液透析終了時の体重(Dry weight: DW)を迅速に調整する必要があります。通常は腎TAE前に比べて3~6ヶ月で3kg程度DWを下げます。その後は、腹部膨満が改善し、食欲が亢進するため、逆にDWを上げなければならなくなります。腎TAE後のDWの適切な調整は、鬱血性心不全などの合併症を防ぐため、非常に重要です。当院では、DWの調整には、血圧、浮腫、心胸比だけではなく、体成分分析装置InBody、血清HANPなども参考にしています。

図 5. 腎TAEの方法



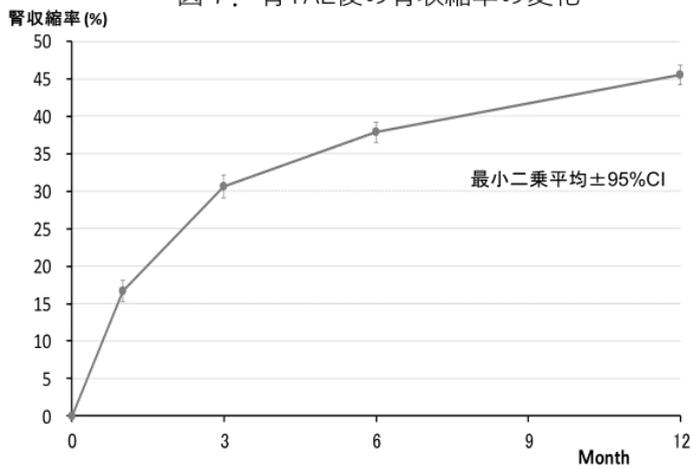
腎動脈のできるだけ末梢からプラチナ製のマイクロコイルで塞栓していきます。

図 6. 腎TAE後の腎容積の変化



Suwabe, et al. *J Am Soc Nephrol* 27: 2177-2187, 2016

図 7. 腎TAE後の腎収縮率の変化



Suwabe, et al. *J Am Soc Nephrol* 27: 2177-2187, 2016

嚢胞感染症の治療

多発性嚢胞腎の患者さんでは、嚢胞感染症がしばしば見られる合併症です。これは、腎または肝の嚢胞の中に膿が溜まる病気で、突然の高熱や腹痛で発症することが多いです。実際に、30～50%の多発性嚢胞腎患者さんが嚢胞感染症を経験し、入院全体の11%を占めると報告があります。また、世界的には多発性嚢胞腎患者さんの2番目に多い死因は感染症です。閉鎖腔である嚢胞内での感染のため、難治化し再発を繰り返すことがあります。しかし、嚢胞感染症の臨床像は、よく分かっておらず、しばしば診断や治療に難渋します。

当院では、この腎または肝嚢胞感染症についても、豊富な治療経験があります。1000人以上の多発性嚢胞腎に伴う嚢胞感染症の患者さんを日本全国から受け入れて、治療を行って参りました。中には何回も嚢胞感染を繰り返す難治性嚢胞感染症の患者さんもいらっしゃいます。この経験に基づいて多くの情報を世界に発信して参りました。

当院では、この嚢胞感染症の患者さんや、特別に大きな腎または肝嚢胞を有する患者さんに対して、嚢胞ドレナージ+癒着術を行って参りました。当院では、2018年までに1000人以上の多発性嚢胞腎の患者さんに対して、嚢胞ドレナージ+癒着術を施行して参りました。

多発性嚢胞腎の進行を遅らせる治療

以前は、多発性嚢胞腎は遺伝病であり、治療介入しても予後はあまり変わらないと考えられていた時代もありましたが、近年では世界的に若年から積極的な治療が行われるようになってきています。

現在の大きな治療法の1つは、トルバプタンという利尿剤です。この薬は、腎容積増加抑制や腎機能低下抑制に効果があることが報告されており、本邦では2014年にADPKDの治療薬として世界で初めて認可されました。しかし、この治療薬は、高価な薬剤で、本邦においては、基本的には、両側の腎容積の合計が750ml以上あり、さらに腎容積増大速度が年5%以上ある患者さんにしか適応がありません。

図8に示したように、トルバプタンを使うとプラセボを投与されている患者さんの年5.5%の腎容積増大速度に比べて、約半分の2.7%に腎容積増大速度が低下したと報告されています。これは、2013年に *New England Journal of Medicine* という世界で最も権威のある医学誌に掲載されました。

図9は、トルバプタンを、使い始める患者の腎機能によって、どの位、腎不全までの期間を延ばすことができるかを予測したグラフです。TEMPO3:4 スタディと REPRISSE スタディの2つを基に推定しています。eGFR 90 ml/min./1.73m²でトルバプタンを使い始めると、7.3年、eGFR 60 ml/min./1.73m²で使い始めると5年程度、eGFR 30 ml/min./1.73m²で使い始めると2年程度、透析導入を遅らせることができる、と推察されています。

このトルバプタンを使うこと以外にも、若年から厳格な血圧管理や食事療法、適切な水分摂取などが、ADPKDの進行を抑えるためにとても重要であることが分かってきています。図10に示したように、腎機能正常な18歳～50歳のADPKD患者においては、収縮期血圧を95～110mmHgに下げた患者さんの方が、120～130mmHgに管理した患者さんよりも、腎容積の増大速度が1年で約1%低下することが報告されました。これは、2014年に *New England Journal of Medicine* という世界で最も権威のある医学誌に掲載されました。多発性嚢胞腎の患者さんでは、若年から高血圧がある患者さんが多いということが知られていますが、この研究により、多発性嚢胞腎の患者さんでは、やや高め程度の血圧（130/80mmHg）であっても、さらに血圧を下げる治療を受けて、むしろ低めと言える程度の血圧（110/75mmHg以下）に管理することが重要であることが示されました。この降圧目標を達成するには、かなり若いうちから降圧治療を受けるべきだと考えられます。そのほか、厳格な塩分制限や肥満の防止も、若年から重要であると考えられています。

図8. トルバプタンの腎容積に対する効果

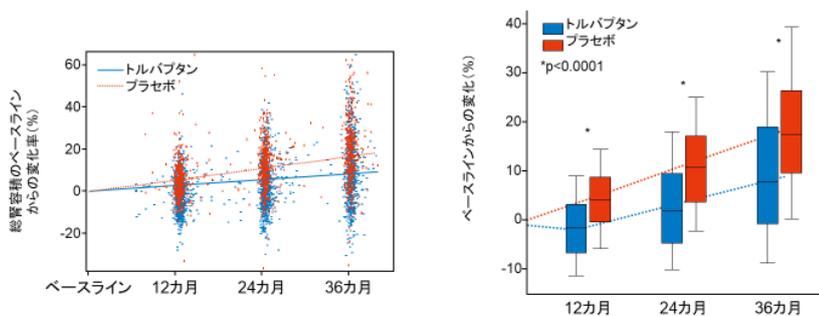
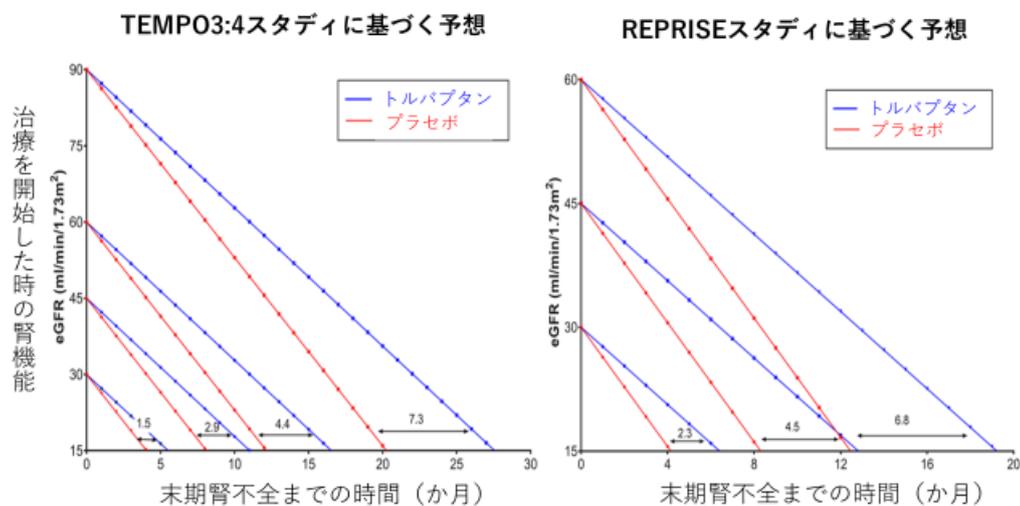
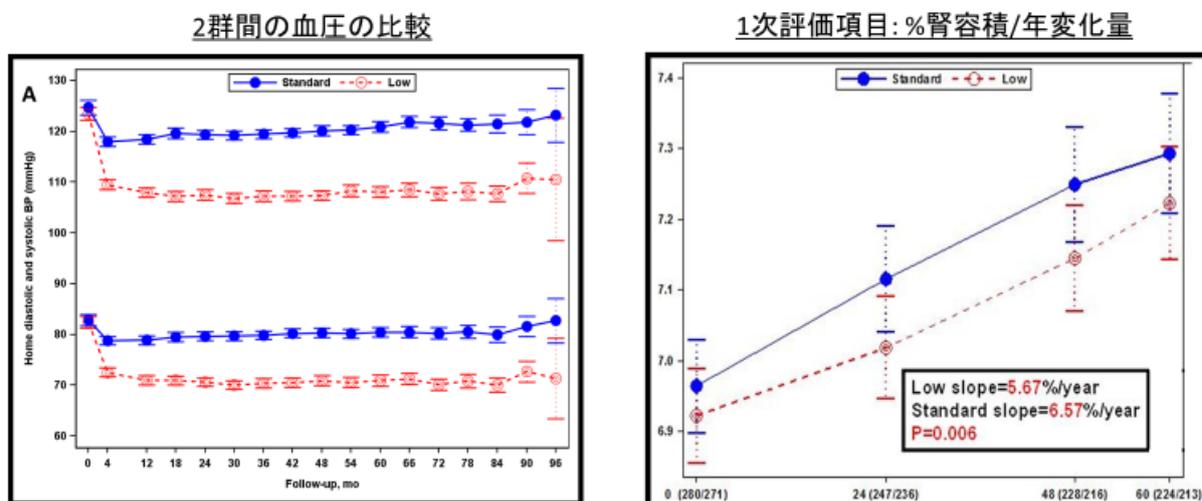


図9. トルバプタン治療により末期腎不全（透析導入）までの期間をどれだけ延ばすことができるか？



Chebib, Torres, et al. *J Am Soc Nephrol* 29:2458-2470, 2018

図10. 若年からの厳格な血圧管理



Standard: 血圧 120-130/70-80 mmHg、Low: 血圧 95-110/60-75 mmHg
HALT PKD Study A (18~50歳で、CKD stage1-2の患者により行われた)

Schrier, et al. *N Engl J Med* 371:2255-66, 2014

若年での多発性嚢胞腎の治療

当院では腎動脈塞栓術や嚢胞感染症の治療など、進行した多発性嚢胞腎の病態に対する治療で世界をリードして参りました。前述のように、近年、ADPKD の診療は大きく変わってきています。それは、若年で早期の多発性嚢胞腎患者さんに対しても、積極的に治療が行われるようになってきたことです。進行性の ADPKD に対しては、治療介入が早ければ早いほど、より大きく ADPKD の進行や腎容積の増大速度を遅らせ、腎不全に至る年齢を遅らせることができることが分かってきました。

若年から ADPKD の診断を受けた方が良いもう 1 つの理由として、ADPKD 患者さんに脳動脈瘤の合併が多い（約 7%）ことがあります。ADPKD に合併した脳動脈瘤は、30 歳程度の若年でも破裂を起こすことがあると報告されており、脳動脈瘤のスクリーニング検査や厳格な血圧管理は、やはり若年から重要と考えられます。

このように、より若年からの専門的な治療介入が望ましいと考えられるようになってきた ADPKD ですが、治療を始める上で幾つか問題があります。1 つは、いつどうやって診断を付けるかということです。早期の ADPKD 患者さんには、症状がほとんどないことが多いので、あえて腹部超音波や CT、MRI 検査を行うことに抵抗を感じるかもしれません。また、より若年で診断がついてしまうことで、その後の人生で不利益を被ることがあるかもしれません。ご家族に ADPKD 患者さんを持つ方にとって、いつ ADPKD の検査を受けるかということは、非常に悩ましい問題です。

若年で ADPKD の専門的治療を開始するもう 1 つの問題点は、この病気の進行に個人差が大きく、将来どのように進行していくか、若年で予測が難しいことがあります。一部の患者では、非常に進行が遅く、腎不全に至らない患者さんもいることが分かっています。すなわち、将来、進行すると予想される患者さんだけを区別して、若年から厳格な治療を行っていく必要があります。非常に早期の ADPKD 患者さんでは、腎嚢胞が小さく、数も少ないため、専門家で無ければ、診断されず、治療開始時期を逃してしまう可能性もあります。この点においても、ADPKD に精通した専門医に早めに受診する必要があります。

このように、近年、ADPKD 診療に関して、急速に専門性が高まっています。当院はこのような時代のニーズにも応えるために、若年の ADPKD 患者さんに対する治療に力を入れていきたいと考えております。その 1 つとして、多発性嚢胞腎について理解を深めるための説明外来を始めることにしました。この説明外来の目的は、多発性嚢胞腎という病気についてよく知ってもらうことです。