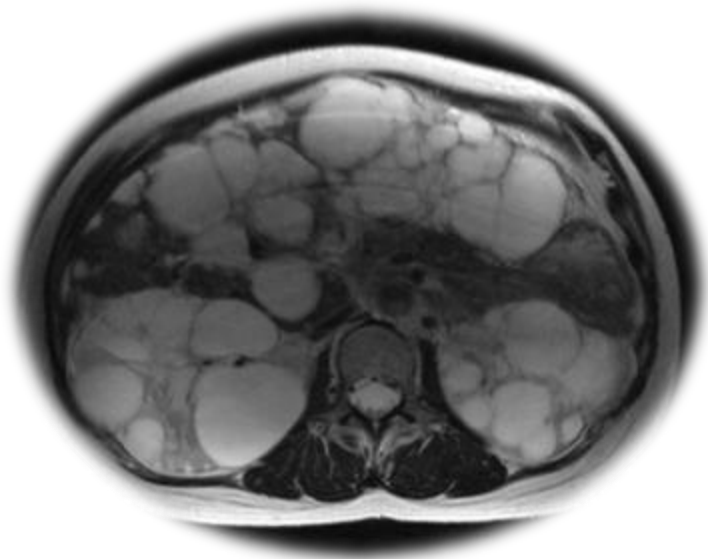
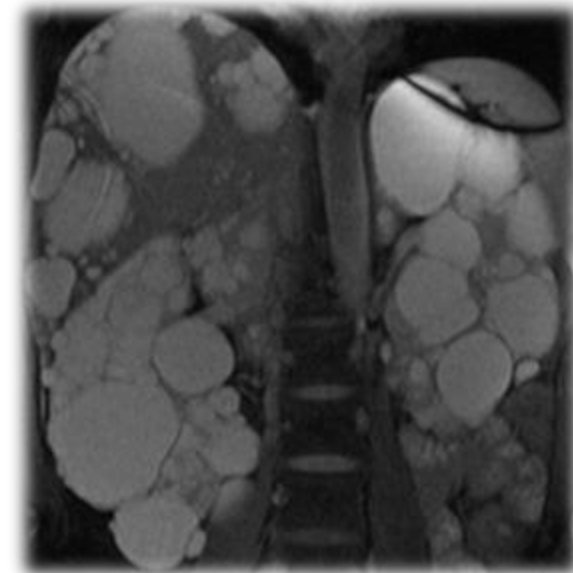


# 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)について



山形大学第一内科  
市川一誠

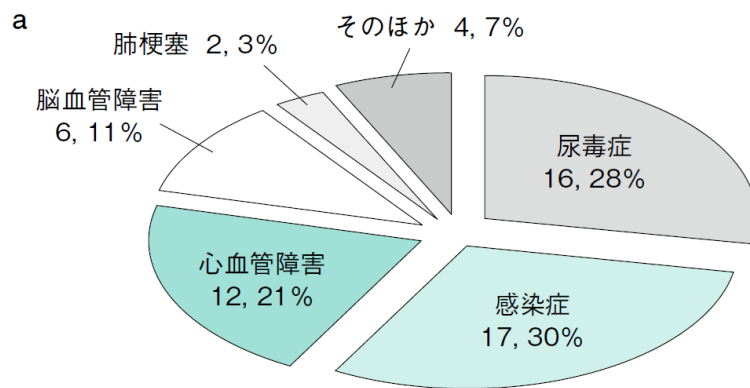


# 疾患概念・定義

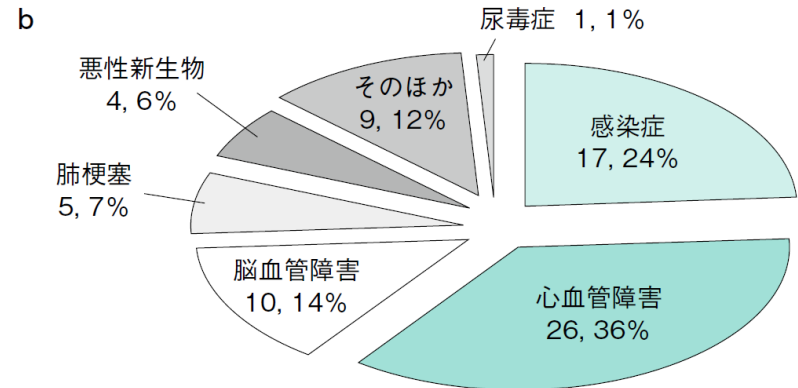
- 常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) は両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる最も頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患である。
- 加齢とともに嚢胞が両腎に増加、進行性に腎機能が低下し、60歳までに約半数が末期腎不全に至る。
- 遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、変異アレルを有している場合、男女ともに発症する。両親が本疾患に罹患していなくても、新たに突然変異により発症する場合がある。
- 原因遺伝子として *PKD1* (16 p 13.3) と *PKD2* (4 q 21) 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。

# 有病率・予後

- わが国の調査で、医療機関受診している患者は10万人対11.67人(8,567人に1例)
- 最近の報告を踏まえると、2,000～4,000人に1例程度と推測
- 60歳までに約半数が末期腎不全に至る
- 透析は腎移植ができなかった時代は、最大の死亡原因は腎不全そのもの
- 現在は心血管障害、感染症などが死亡原因として多い

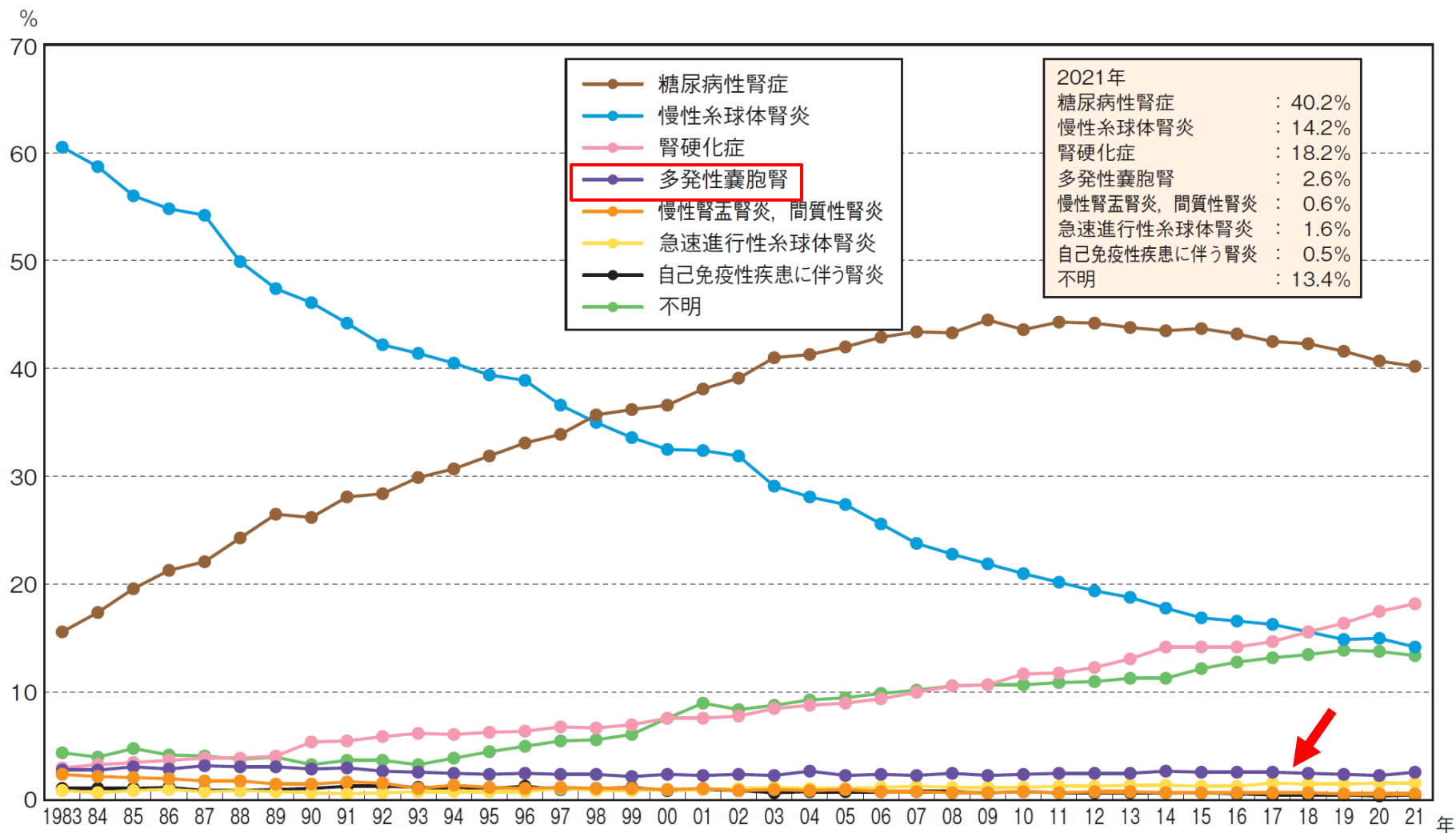


1975年以前



1975年以後

# 透析導入患者 原疾患割合の推移1983-2021



PKDの原疾患割合は約3%で長期的に推移している

# ADPKD診断基準

＜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おのこの3個以上確認されているもの
- 2) CT、MRIでは、両腎に嚢胞がおのこの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

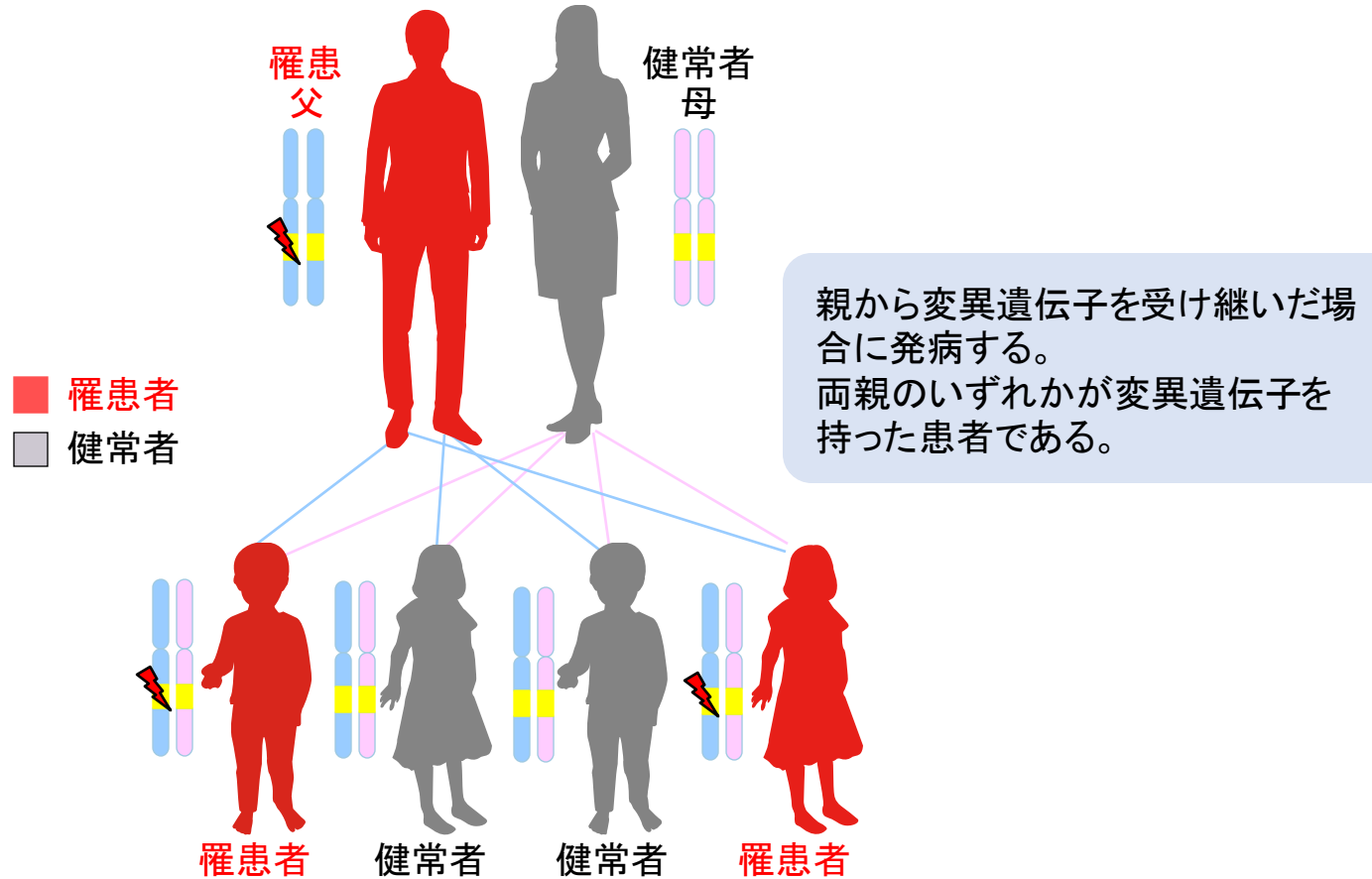
- 1) 15歳以下では、CT、MRIまたは超音波断層像で両腎におのこの3個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合
- 2) 16歳以上では、CT、MRIまたは超音波断層像で両腎におのこの5個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合

### 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)

**スクリーニングには腹部エコーが有用**

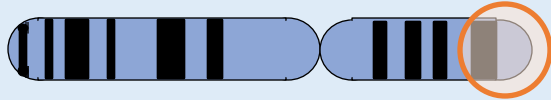
# 常染色体優性遺伝とは？



変異遺伝子が子に伝わる確率は、男女差なく50%

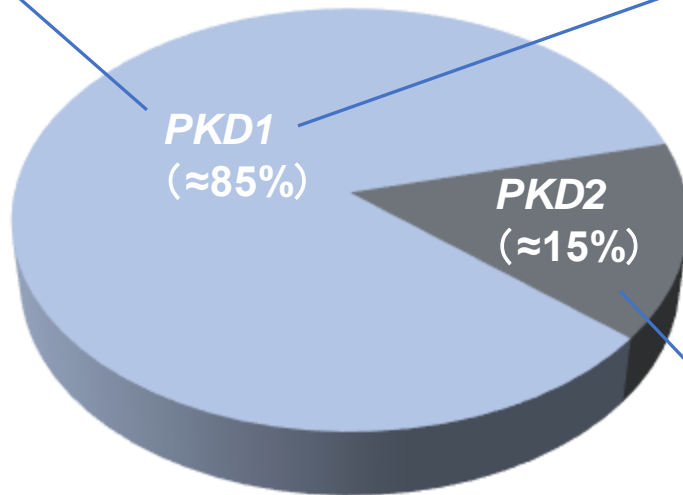
あくまでも確率なので、全ての子供に遺伝するケースもあれば、全ての子供に遺伝しないこともある。

# ADPKDの原因遺伝子、遺伝子産物



染色体領域 16p13.3  
ゲノムサイズ 50 kb  
polycystin 1 (PC-1) 蛋白をコードする

- 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。

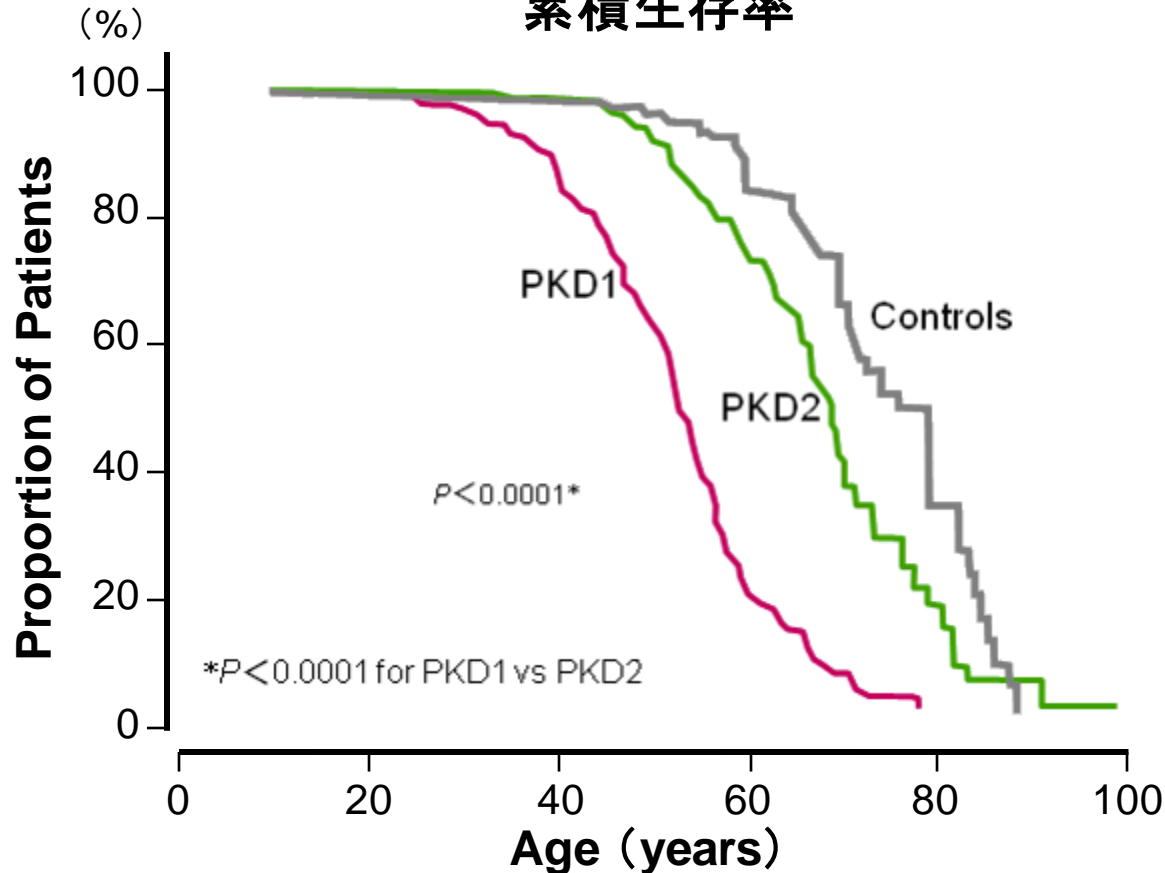


染色体領域 4q21  
ゲノムサイズ 68 kb  
polycystin 2 (PC-2) 蛋白をコードする

遺伝子診断は診断確定に重要だが、現状では家族歴と両腎の嚢胞個数が診断基準となっており、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

# PKD1変異は、PKD2変異より進行が早い

## ADPKD患者のESRDまたは死亡までの 累積生存率



Controls were unaffected family members.  
UTI=urinary tract infection.

- 死亡またはESRD発症時の年齢中央値は、PKD1は53歳、PKD2は69歳である
- ESRD発症時の年齢中央値は、PKD1は54歳、PKD2は74歳である
- PKD2患者は、PKD1患者に比べて、高血圧症、UTI(尿路感染症)、または肉眼血尿を発症する確率が低かった



# ポリシスチンの機能異常、量的な不足は嚢胞形成を生じる

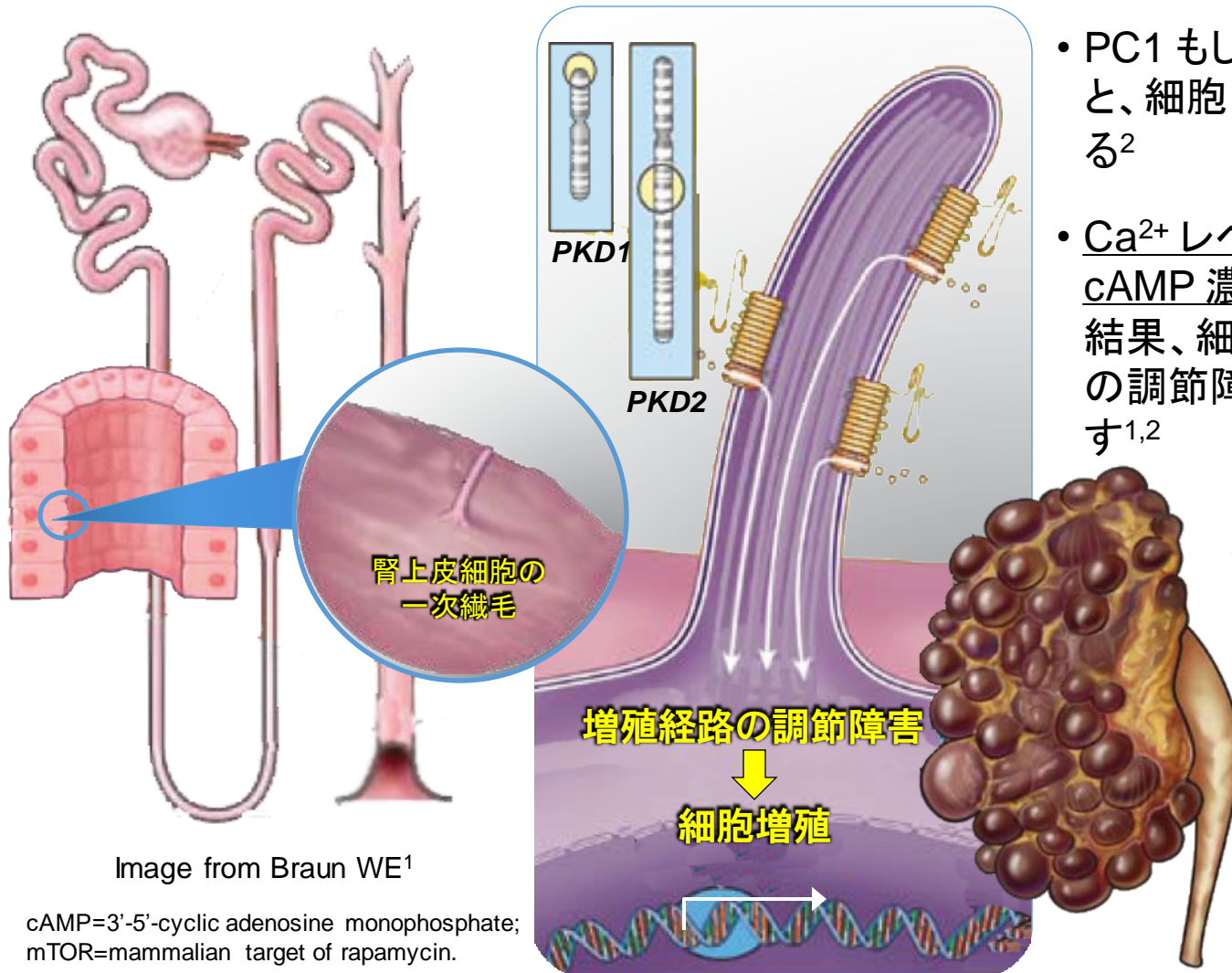


Image from Braun WE<sup>1</sup>

cAMP=3'-5'-cyclic adenosine monophosphate;  
mTOR=mammalian target of rapamycin.

- PC1 もしくは PC2 に異常があると、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  レベルは減少する<sup>2</sup>
- $\text{Ca}^{2+}$  レベルの低下は、細胞内 cAMP 濃度を増加させる。その結果、細胞増殖と、尿細管の径の調節障害で、嚢胞形成をきたす<sup>1,2</sup>
- 嚢胞形成（細胞増殖、嚢胞液分泌）には、他の複数の増殖因子や、mTOR パスウェイなど他の経路の関与も指摘されている<sup>1,2</sup>

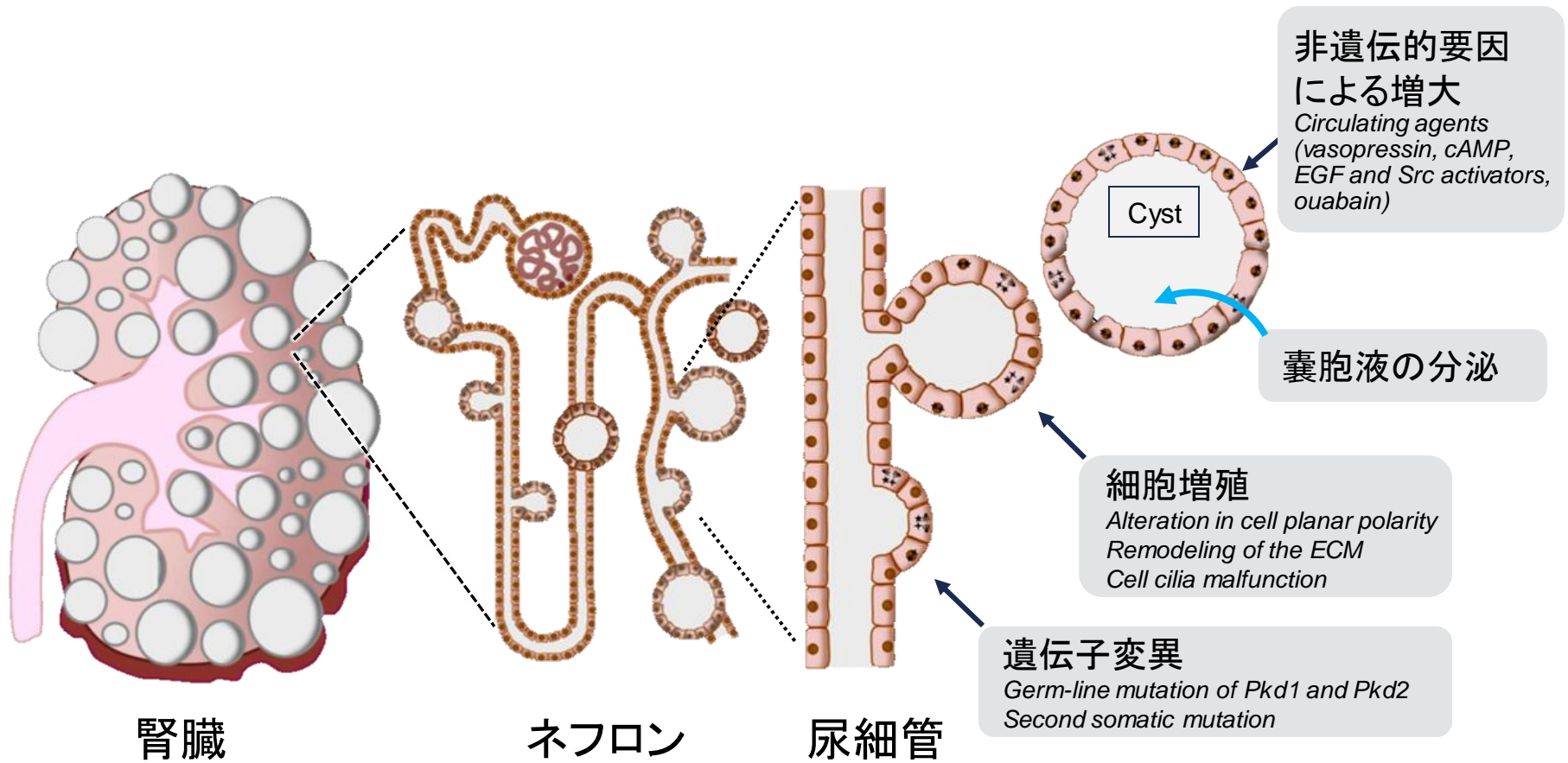
1. Braun, WE.: Cleve Clin J Med, 76(2), 97-104, 2009

2. Torres, VE., Grantham, JJ.: Cystic diseases of the kidney.

Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al, eds. Brenner and Rector's The Kidney. 2011:chap 45.

9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier;

# ADPKDにおける嚢胞の形成



# ADPKD病態進行における腎臓モデル

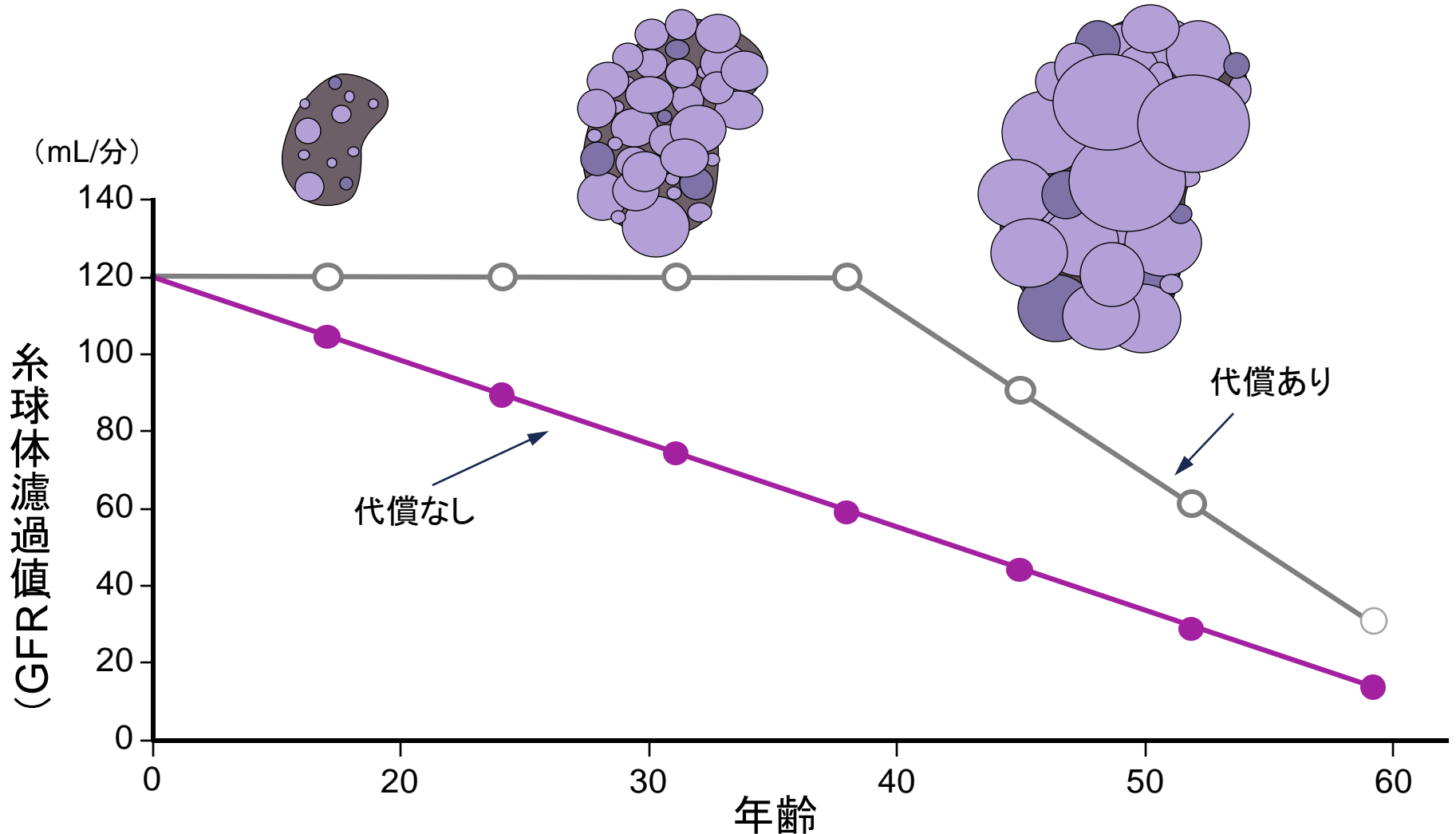


**正常腎**  
150 mL  
(TKV 300 mL)  
約 154 g  
10・6・5 cm

**ADPKD腎**  
375 mL  
(TKV 750 mL)  
約 385 g  
15・7・7 cm

**ADPKD腎**  
750 mL  
(TKV 1,500 mL)  
約 770 g  
20・9・8 cm

# ADPKD患者の年齢と腎機能



Grantham, JJ. et al.: Clin J Am Soc Nephrol, 1, 148-157, 2006 より引用改変

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. 日腎会誌, 53(4), 556-583, 2011

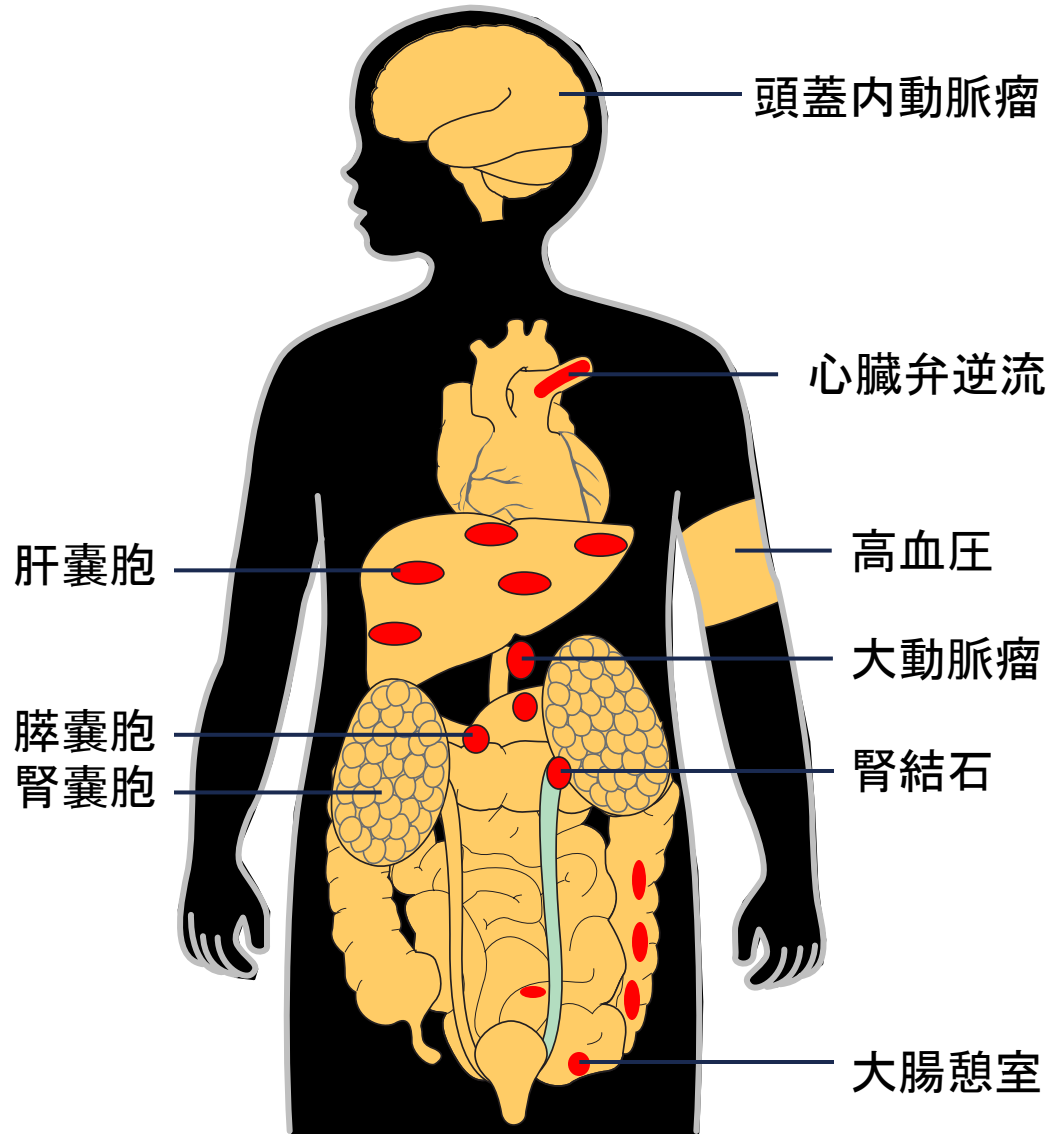
# ADPKDの難病診断基準

- わが国では、2015年より指定難病とされ、令和3年度末時点で12,164例が特定医療費の受給を受けている(山形県 108例)
- 重症度基準A(CKD重症度分類ヒートマップで赤色部分)、あるいはB(TKV 750mL以上かつ年間TKV増大速度5%以上)のいずれかを満たした場合が対象となる

表

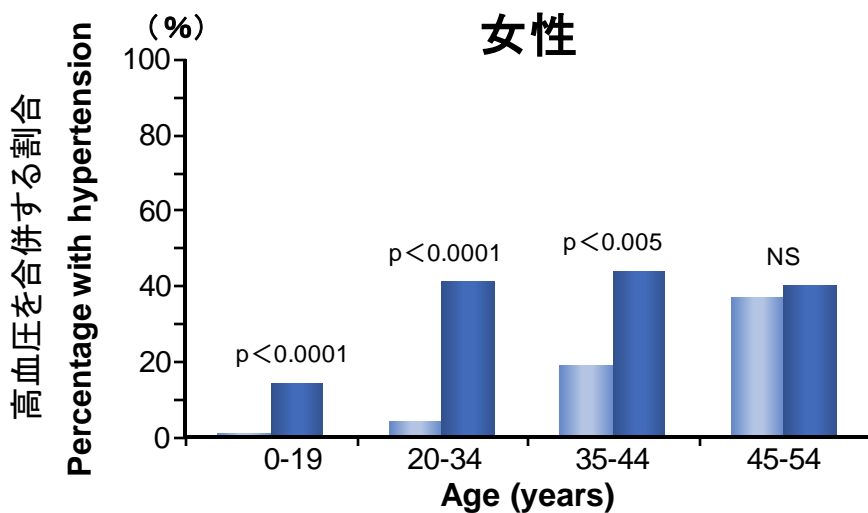
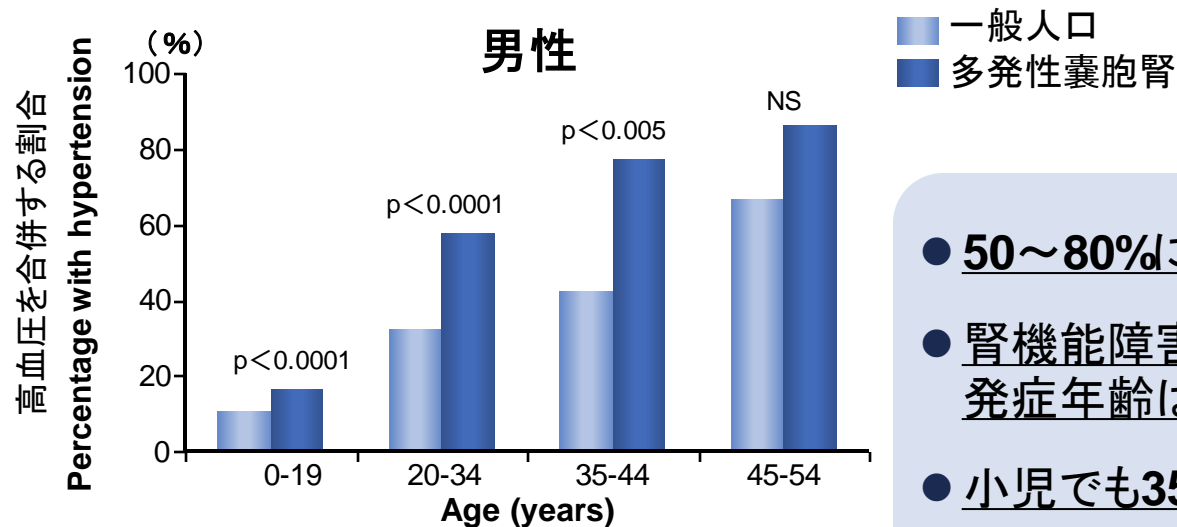
原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30~299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15			

# ADPKDの臨床所見





# ADPKDにおける高血圧



- 50～80%に合併がみられる<sup>1-3</sup>。
- 腎機能障害のないときから認められ<sup>1-3</sup>、発症年齢は本態性高血圧よりも若い<sup>3</sup>。
- 小児でも35%程度の頻度で見られる<sup>2,3</sup>。
- レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の関与が強く示唆されている

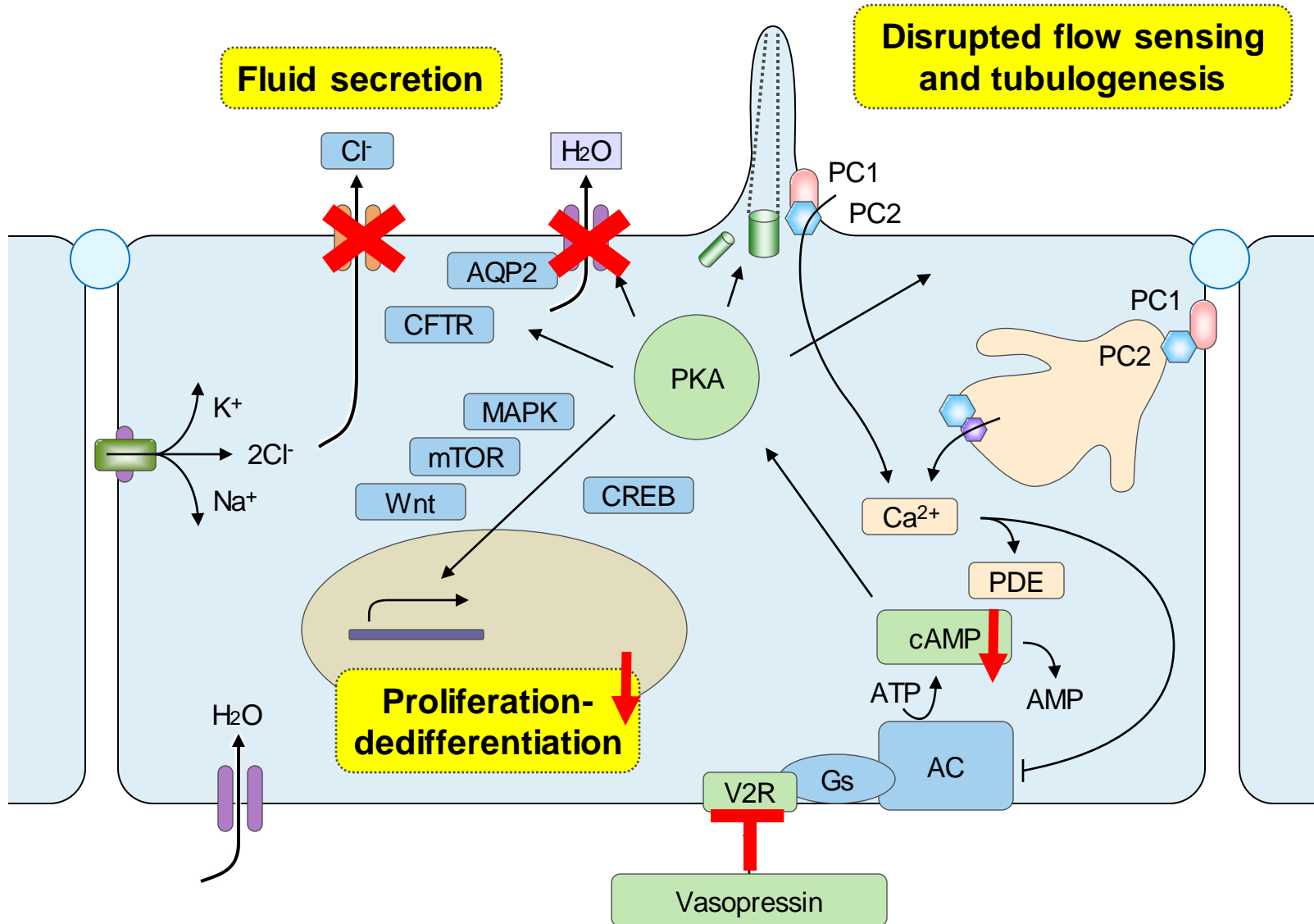
1. Schrier RW. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(6):811-813,
2. Ecker T, Schrier RW. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(1):194-200,
3. Ecker T, Schrier RW. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):221-228,

# ADPKDの治療

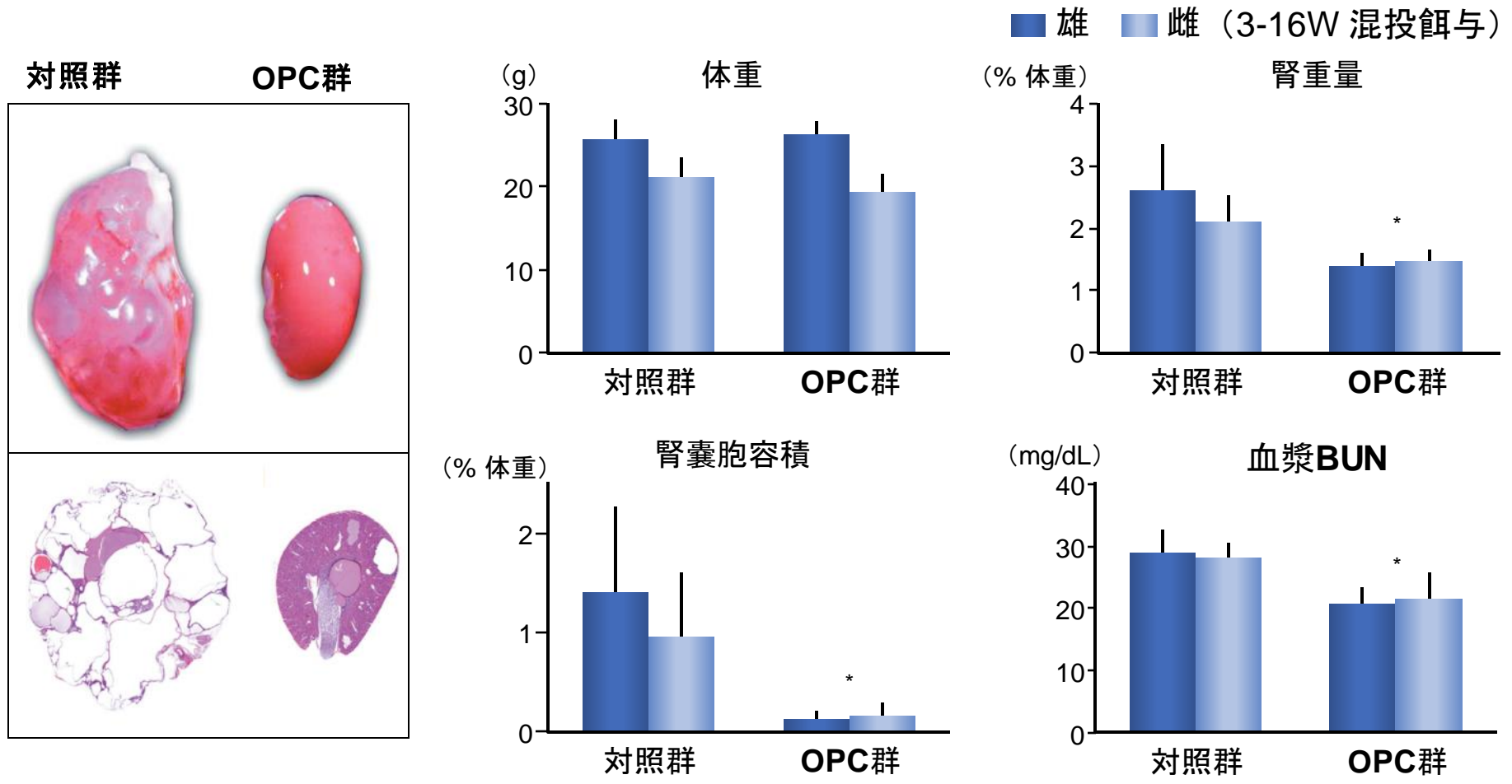
- ACE阻害剤もしくはARBによる降圧治療（推奨グレード2C）
- 脱水状態を避けるべく飲水を促すことが推奨、ただし飲水負荷の功罪は現時点で不明
- CKD診療ガイドに準拠したバランスのとれた食事
- 過剰体重、肥満は早期ADPKD患者の腎病変の進行との関連が報告されている
- 「急速に進行、もしくは急速な進行が予想される成人ADPKD患者に対し、利尿に伴う有害事象に留意し、肝機能検査値をモニターしたうえで、腎機能低下の抑制を目的としたトルバプタン治療を推奨する」（推奨グレード1A）



# ADPKDにおけるcAMPの役割



# ADPKDモデルマウス (*Pkd2*<sup>-tm1Som</sup>ノックアウトマウス) による V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬(モザバプタン)の多発性嚢胞腎に対する効果



\*, p < 0.05 compared with control, by two-way ANOVA

# プラセボ対照二重盲検比較試験 (第Ⅲ相国際共同試験: TEMPO試験)

TEMPO Study : Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and its Outcomes



15カ国 129施設 1445例が登

- 目的: ADPKD患者でのプラセボ群に対するトルバプタン群の両側総腎容積の変化率(%)を指標にトルバプタンの長期有効性を評価
- 対象: 18~50歳(日本は20~50歳)のADPKD患者  
クレアチンクリアランス60 mL/分以上、両側総腎容積750 mL以上のADPKD患者1,445例  
(トルバプタン群961例、プラセボ群483例)
- 試験デザイン: プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
- 方法: トルバプタン又はプラセボを朝、夕 1日2回 3年間経口投与し有効性を検討。投与は、1日 60mg(朝 45mg、夕15mg)より開始し忍容性が認められれば、1日 90mg(朝 60mg、夕 30mg) 1日 120mg(朝 90 mg、夕 30 mg)と1週ごとに漸増し、各被験者が長期間服用可能な最大用量を3年間投与した。

主要評価項目: 両側総腎容積の変化率(%)

複合副次評価項目: ADPKDの進行を示す臨床症状の発現

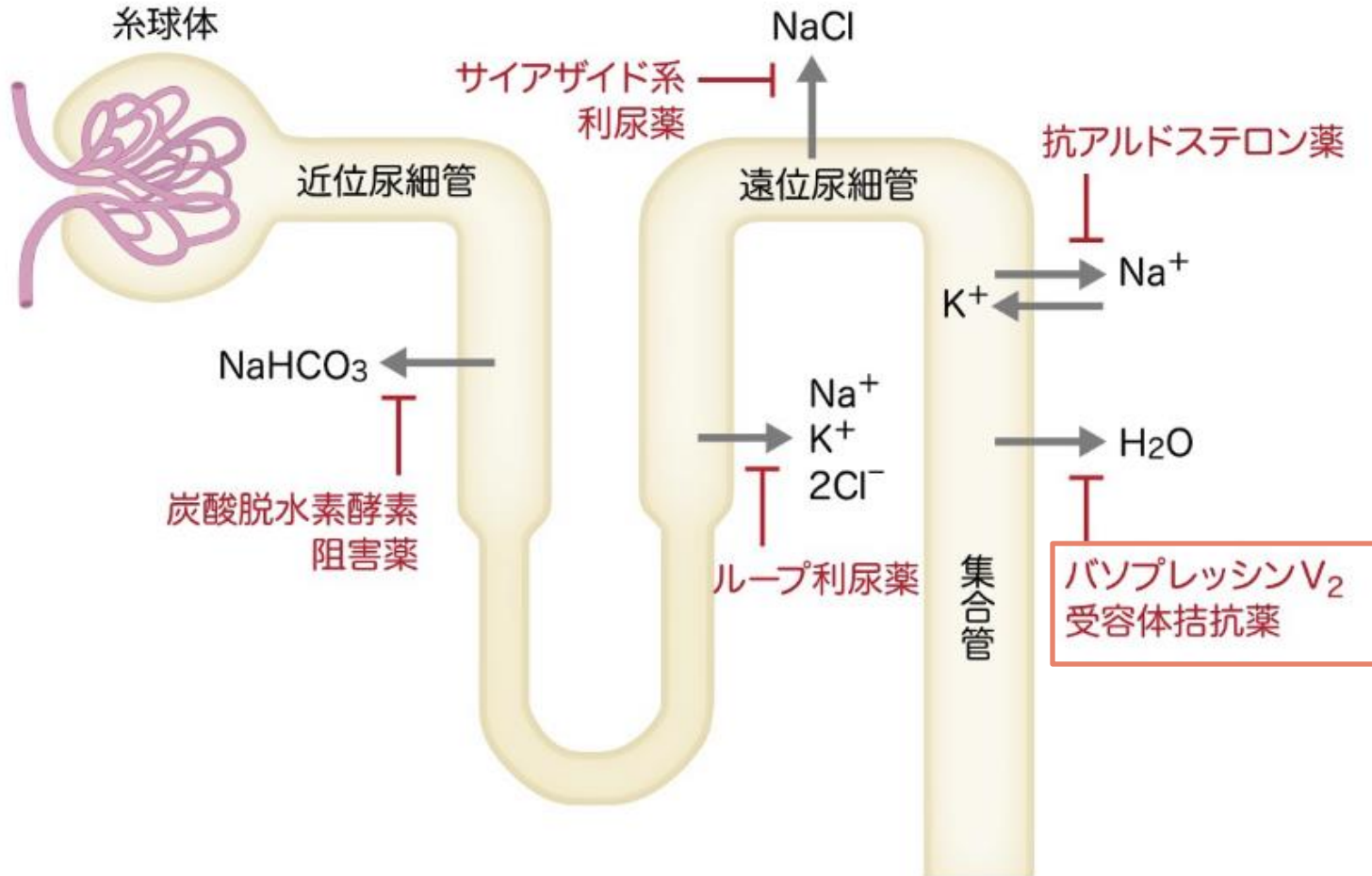
- 高血圧の発現・悪化
- 腎機能の悪化
- 腎臓痛
- アルブミン尿の発現・悪化、ACR推移

サブグループ解析: 年齢、性別、人種、地域別、CKD stage等有効性及びPKDバイオマーカーに関する検査

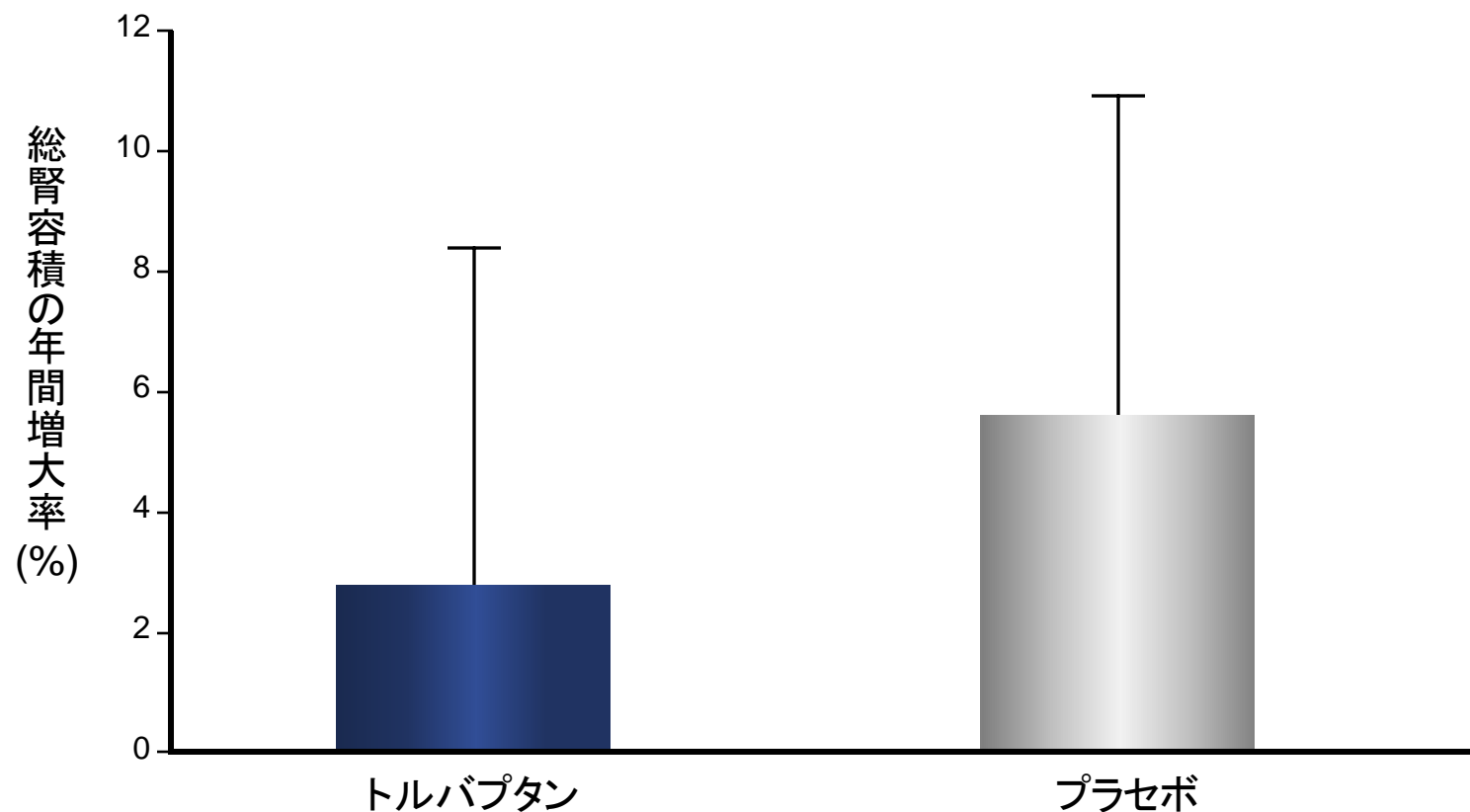
ACR: アルブミン/クレアチニン比

Torres, VE. et al.: N Engl J Med, 367(25), 2407-2418, 2012

# 利尿剤の種類



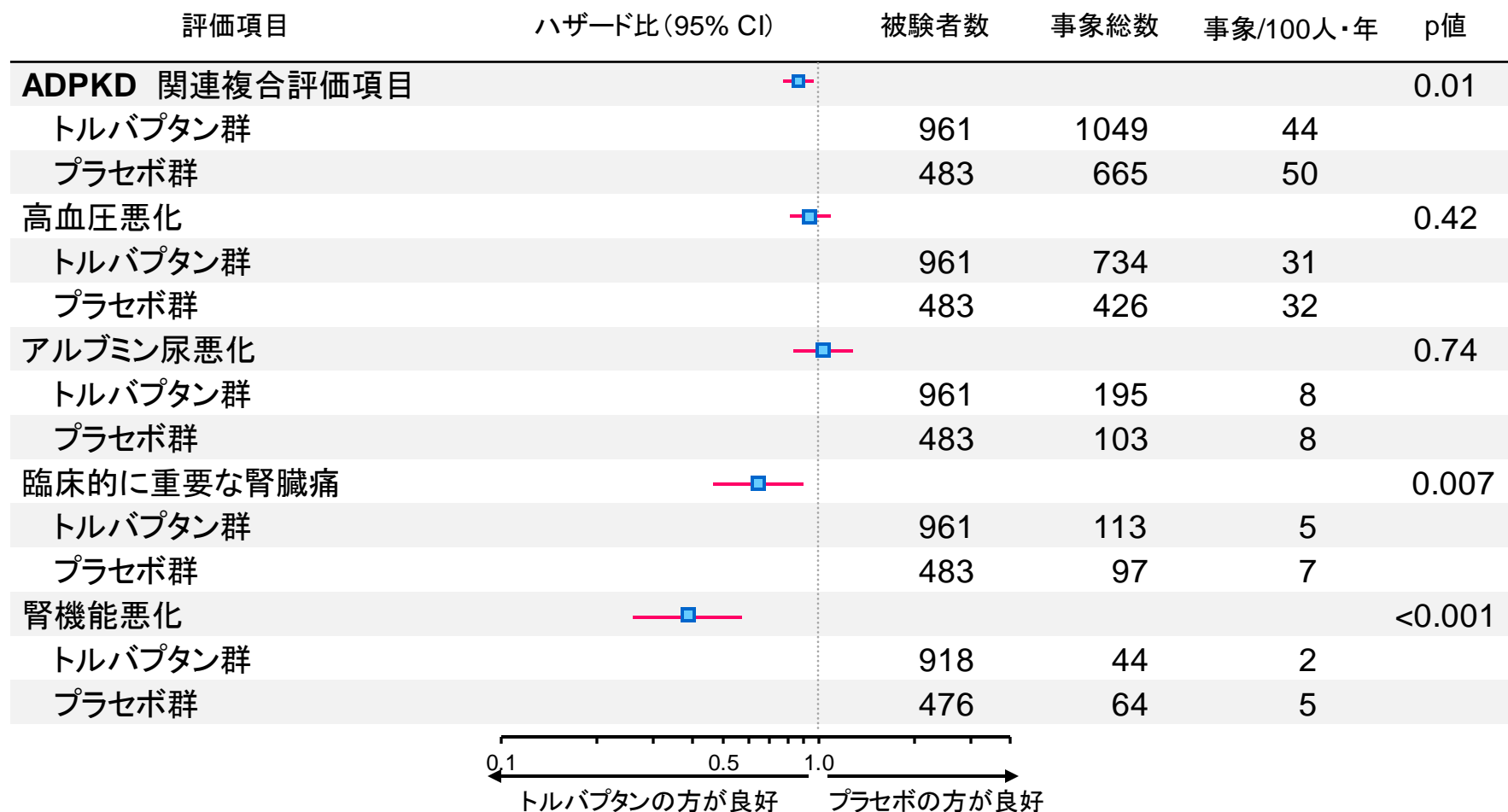
# 腎容積の変化に対する効果（主要評価項目）



検定法: Wald test of the treatment-time interaction of the model  
 $p < 0.0001$

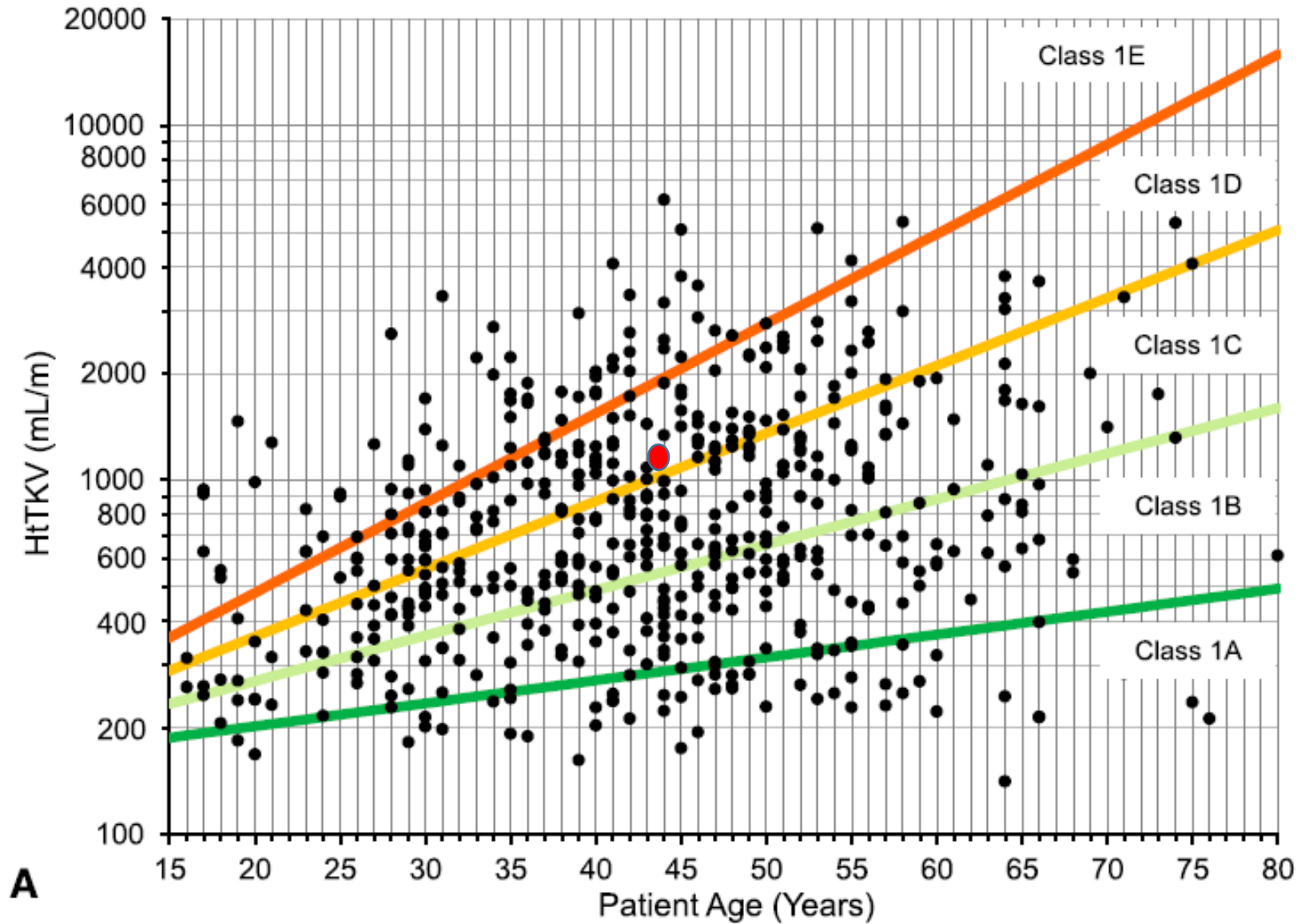
# ADPKDの病態の進行に関連する複合イベントの発現 (複合副次評価項目)

## トルバプタンの効果



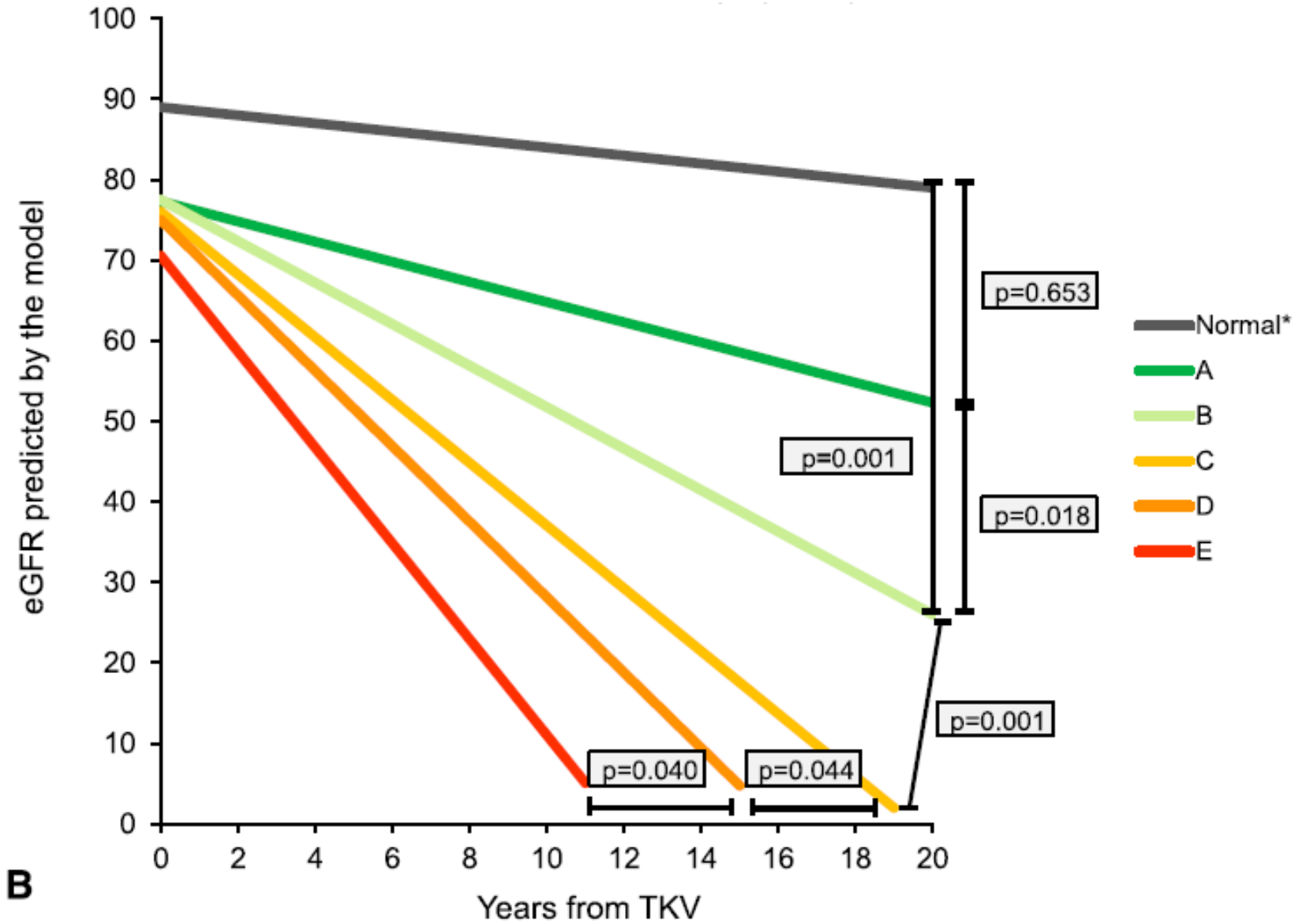
腎機能の悪化, 臨床的に問題となる腎臓痛の発現, 高血圧の発現/悪化, 及びアルブミン尿の発現/悪化を副次的複合評価項目の複合イベントとした複合, イベントの発生リスクは13.5%減少し, 統計学的に有意な差が認められた。拡張 Cox model に基づいた Wald 検定

# 腎予後推測モデル(Mayo分類)



A

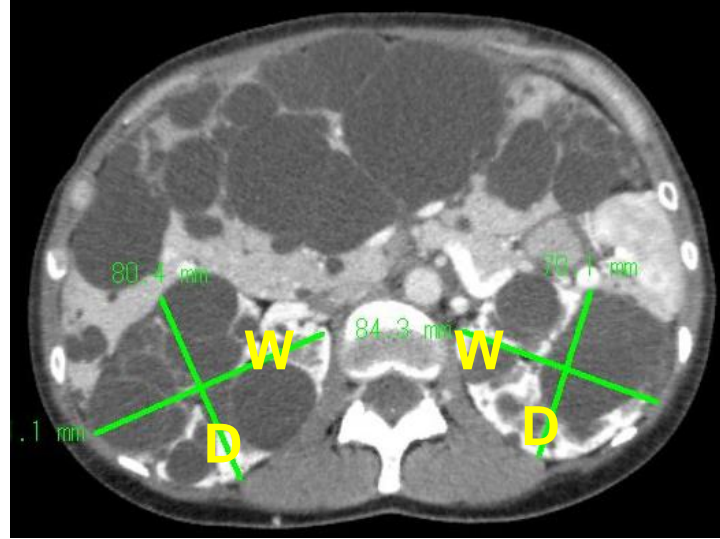
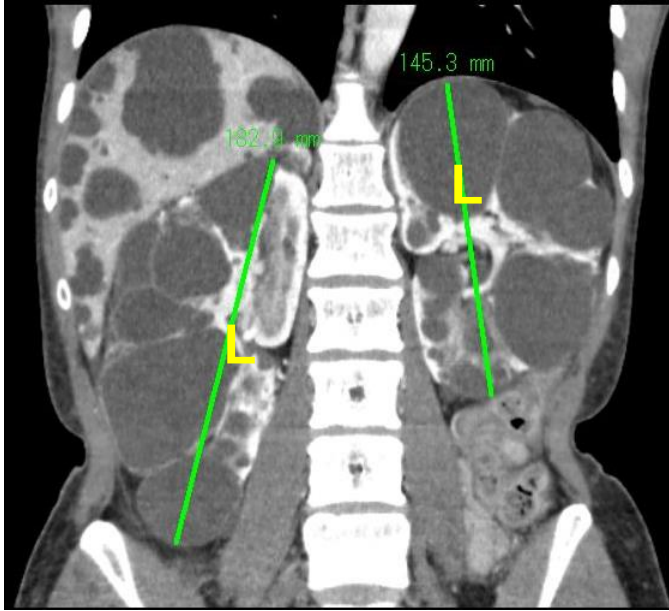
# 腎予後推測モデル(Mayo分類)



**B**



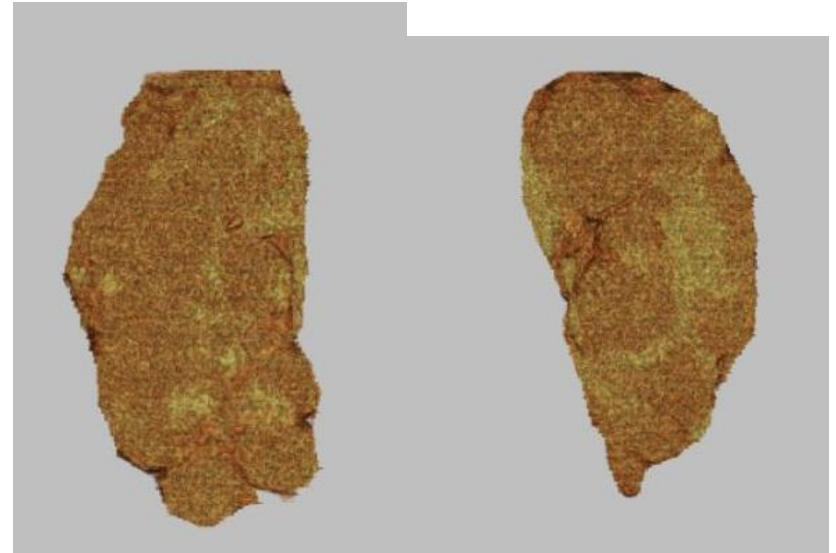
# TKV測定(腎容積推測法)



L: length  
W: width  
D: depth

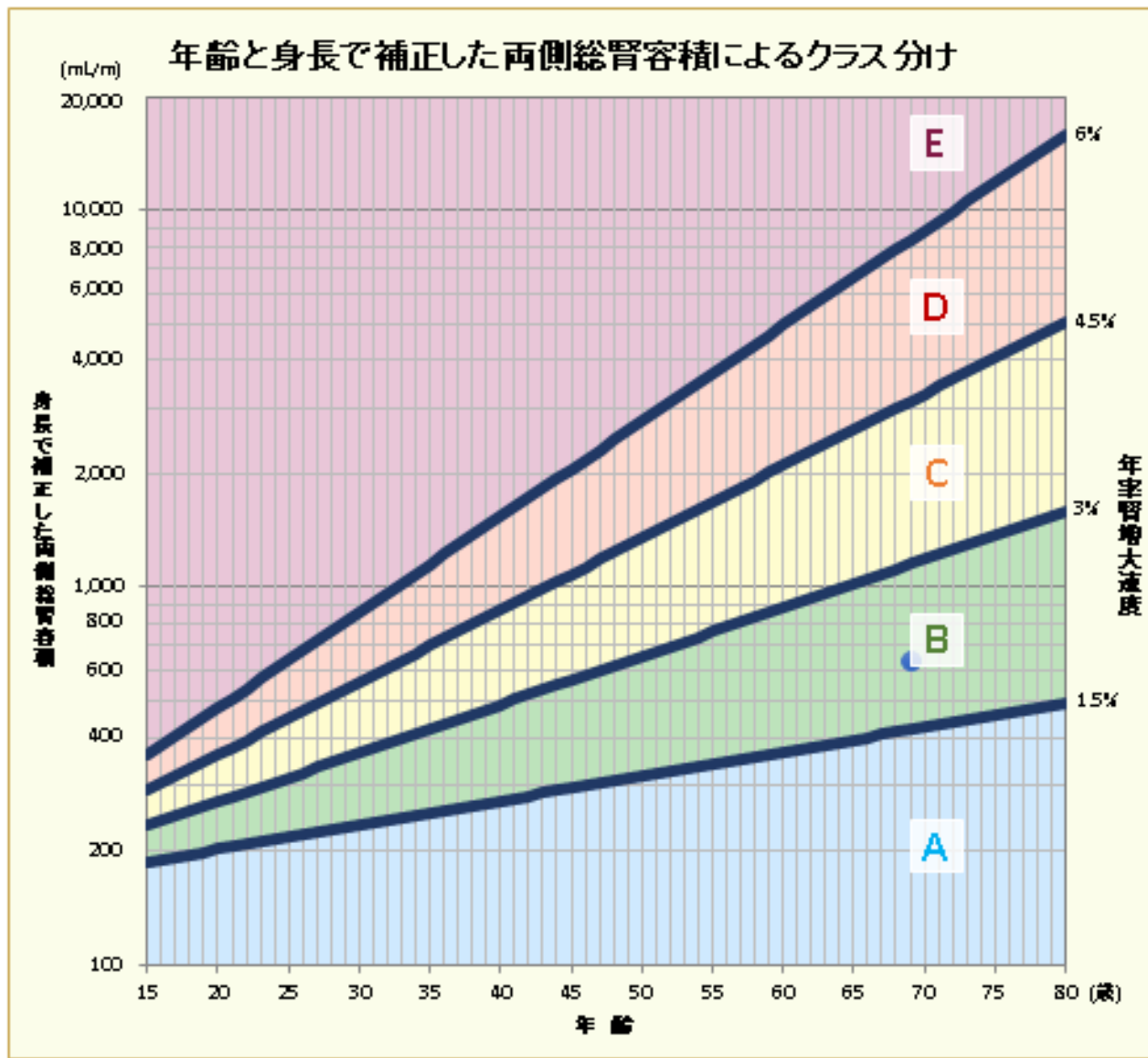
$$\text{回轉楕円体容積計算式} = \pi / 6 \times L \times W^2$$
$$\text{楕円体容積計算式} = \pi / 6 \times L \times W \times D$$

# TKV測定(Volumetric 法)



自験例

# 非導入症例



あなたは  クラスです。

両側総腎容積  mL

身長  cm

年齢  歳

入力データの編集

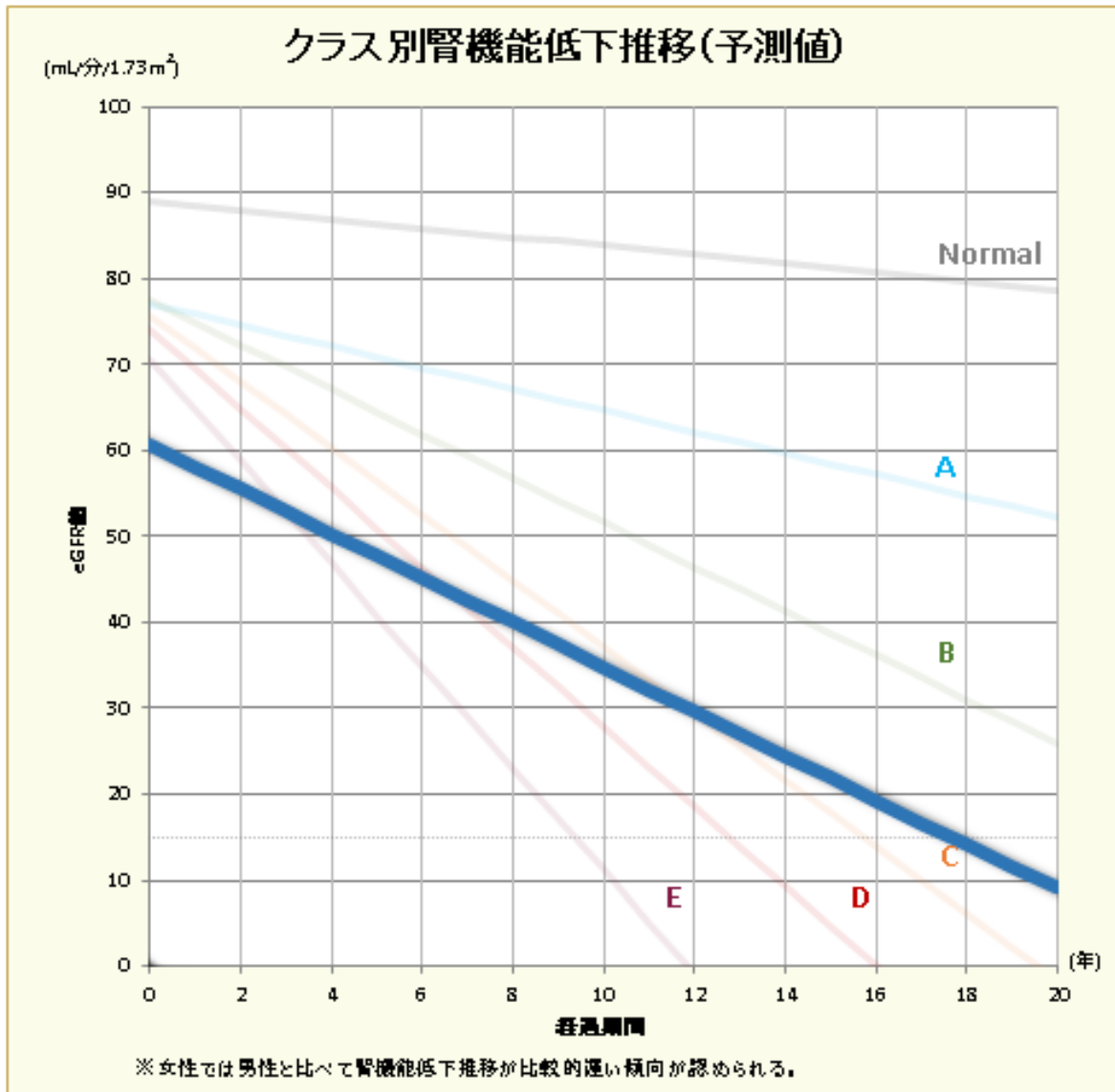
入力データの保存

クラス分けのグラフをクリップボードにコピー

図表領域下推移のグラフに移動

メニューに戻る

# 非導入症例



eGFR 60.7 mL/分/1.73m<sup>2</sup>

入力データの編集

入力データの保存

腎機能低下推移のグラフをクリップボードにコピー

クラス分けのグラフに移動

メニューに戻る

# まとめ

- 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は最も頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患
- 有病率は2,000～4,000人に1例程度と推測
- 加齢とともに嚢胞が両腎に増加、進行性に腎機能が低下し、60歳までに約半数が末期腎不全に至る。
- 腎機能が低下する前から高血圧を認めるため、高血圧患者のなかで診断が見過ごされているケースがある
- スクリーニングには腹部エコーが有用
- 近年は、腎容積増大や腎機能低下の抑制効果が示される薬剤が使用可能となっている
- 患者が適切なタイミングで治療が受けられるよう、スクリーニングによる早期診断と専門医への紹介をお願いしたい