

# 臨床と検査

## — 病態へのアプローチ — (VOL.79)

### 多発性嚢胞腎 Polycystic Kidney

#### はじめに

多発性嚢胞腎は、両側の腎臓に嚢胞が無数に生じる遺伝性疾患で、遺伝形式により常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) と常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD) に分類される。今回はADPKDについて述べる。

ADPKDはPKD遺伝子変異により両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる最も頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患である。加齢とともに嚢胞が両腎に増加し、進行性に腎機能が低下して、70歳までに約半数が末期腎不全に至る。

#### 疫学

日本におけるADPKDの頻度は3,000~7,000人に1人と考えられており、透析導入原疾患の2~3%を占める。典型的な常染色体優性型遺伝形式を示し、男女差はみられない。

#### 遺伝子異常と病因

ADPKDの責任遺伝子は、PKD1 (16p13.3) またはPKD2 (4q21) で、各々Polycystin1 (PC1) またはPolycystin2 (PC2) をコードしている。内訳は、PKD1遺伝子変異が85%、PKD2遺伝子変異が15%とされており、PKD1遺伝子変異の方がPKD2遺伝子変異に比べて一般的に臨床症状は重いとされているが、同一家系内でも個人差は大きい。家系にADPKD患者が存在せず、突然変異として発症する場合もある。確実な遺伝子診断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。

嚢胞形成の機序は明らかになっていない。嚢胞拡大の機序については、以下の仮説が示されている。PC1とPC2は尿細管上皮細胞繊毛 (cilia) に共存し、共役してCa透過性陽イオンチャンネルとして働いている。

ADPKDでは、PC1あるいはPC2の異常により細胞内Ca濃度が低下し、結果としてcyclic-AMP (cAMP) が増加し、嚢胞上皮細胞増殖や嚢胞液の分泌を刺激していると考えられている。

#### 臨床症状

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。

自覚症状として、急性および慢性の腹痛あるいは側腹痛がよくみられ、急性では嚢胞や腎実質への感染、尿路結石、嚢胞出血、慢性では腎被膜の進展や腎門部血管系の牽引が原因となる。尿所見としては、肉眼的血尿が高頻度にみられ、蛋白尿は軽度にとどまることが多い。肉眼的血尿の多くは、嚢胞を栄養する細血管からの出血や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。その他に腎結石や腎癌、糸球体腎炎合併の可能性も考慮すべきである。腎機能障害としては、GFRが正常な時期においても尿濃縮力障害をきたすが、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。また、多数~無数の嚢胞により腎腫大が顕著になるまで、GFRはネフロン代償のため正常なことが多く、40歳頃から低下し始める。腎障害の進行に影響する因子として下記の要因が挙げられている。

遺伝因子 (PKD1のほうがPKD2より進行が早い)	尿異常の早期出現	高血圧	男性	蛋白尿
腎容積および腫大進行速度	左室肥大	肉眼的血尿	肝嚢胞	4回以上の妊娠

合併症として、高血圧や脳動脈瘤、肝嚢胞、嚢胞感染・出血、尿路結石、肝・腎以外の嚢胞 (膀胱、脾臓、甲状腺、くも膜など)、心臓合併症 (心臓弁膜症を含む)、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。脳動脈瘤に関しては、致死の合併症であることを考慮して、ADPKDの診断がなされた時点で頭部MRアンジオグラフィ (MRA) によるスクリーニングが推奨される (3~5年間隔)。

## 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。(表1) 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。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、遺伝を介さないPKDの突然変異が原因となるのは全体の約5%にすぎない。臨床症状や画像診断から除外すべき疾患を鑑別する。(表2)

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)」)

<b>1. 家族内発生が確認されている場合</b> 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
<b>2. 家族内発生が確認されていない場合</b> 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、尿管性アシドーシス、多嚢胞腎(多嚢胞性異形成腎)、多房性腎嚢胞、髓質嚢胞性疾患(若年性ネフロン癆)、多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患)、常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)

表2 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	末期腎不全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

## 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。<sup>注\*</sup>ADPKDを対象とした臨床試験が行われている薬剤として以下の薬剤があり、いずれも嚢胞の進展抑制に効果を示したという報告がある。ただし、トルバプタンでは腎不全の進行を抑制したことが報告されているが、他の薬剤については腎機能への作用は認められていない。

①バゾプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬(トルバプタン) ②ソマトスタチンアナログ(オクトレオチド)

③mTOR阻害薬(シロリムス、エベロリムス) ④トリプトライド <sup>注\*</sup>①のバゾプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬(トルバプタン)は保険収載されています。(平成26年12月現在)

対症療法としては、降圧療法や飲水の励行、蛋白制限食などが実施される。また、様々な合併症に対する治療も必要となる。

### 《降圧療法》

ADPKDに合併する高血圧の成因として、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おり、嚢胞の進展による腎内の血管系の圧迫などによる虚血や腎髄質障害などがRAASの刺激となっている可能性がある。そのため、第一選択薬としてRAAS阻害薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が推奨される。

### 《飲水の励行》

嚢胞の進展には、バゾプレシンを介したcAMPの増加が細胞増殖に関与していることから、水分負荷がバゾプレシンの分泌を抑制する機序が期待されている。また、脱水や尿路結石、尿路感染の予防の意味でも、渇水状態などバゾ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。

### 《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。

## おわりに

ADPKDの根本的な治療法がない現在、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。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治療法が確立されれば、早期診断の重要性や遺伝子診断の需要が高まってくることが予想される。