

13

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)

ステートメント

1 降圧療法 **グレードA** **レベル②**

高血圧症は腎機能障害の進行因子である。目標血圧 130/80 mmHg 未満への十分な降圧療法は、CKD ステージ 3～5 に相当する ADPKD 患者において腎機能障害の進行を抑制する¹⁾。

2 たんぱく質制限 **グレードC** **レベル②**

たんぱく質制限による腎機能障害の進行抑制効果は、明らかではない^{2,3)}。

3 嚢胞感染 **グレードC** **コンセンサス**

起炎菌が不明な場合の初期治療として、嚢胞内への移行性とグラム陰性桿菌への感受性を考慮して、ニューキノロン系薬の投与が推奨される。

4 合併症の検索、嚢胞の開窓術・動脈塞栓術 **グレードC** **コンセンサス**

腎機能障害の進行抑制効果は期待できないが、死亡原因の上位にあげられる脳動脈瘤のスクリーニングが考慮される。種々の嚢胞縮小術は、患者の QOL を改善するという観点から検討に値する。

解説

1 降圧療法

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者の半数以上に高血圧が認められる。ADPKD の腎機能障害進行リスクとして、性別 (男性)、遺伝子型 (PKD1 は PKD2 より腎予後不良)、初診時年齢 (< 30 歳) に加え、高血圧を合併した ADPKD 患者 (特に 35 歳未満) では有意に腎機能障害の進行が速いとする報告がある^{a, b)}。

ステージ 3～5 の非糖尿病性 CKD 患者を対象に行われた RCT (MDRD 研究の追跡調査) によると¹⁾、平均血圧 92 mmHg (125/75 mmHg に相当)

未満の強化降圧群と、平均血圧 107 mmHg (140/90 mmHg に相当) の標準降圧群の比較において、10 年間の観察の結果、強化降圧群で末期腎不全への進行が抑制された。原因疾患別に行われたサブ解析では、ADPKD 患者でも強化降圧による末期腎不全への進行抑制効果が認められた。強化降圧群で実際に到達した血圧は、126/77 mmHg 程度であった。

また 1985～1992 年に比較し、1992～2001 年の ADPKD 患者は有意に腎機能障害の進行が抑制されており、拡張期血圧の低下と ACEI 投与との関連が示唆された⁴⁾。

一方、降圧が腎機能障害進行を抑制できなかったとする報告もある。ベナゼプリルを用いた降圧群とプラセボによる非降圧群の3年間にわたる検討では、降圧療法(達成血圧 135/83 mmHg 程度)が他の CKD 患者の腎機能障害進行を抑制したのに対し、ADPKD 患者では腎機能障害の進行を抑制しなかった⁵⁾。高血圧を有する ADPKD 患者のみを対象にした検討では、収縮期血圧を 140 mmHg にコントロールした標準降圧群と、120 mmHg まで降圧した強化降圧群の7年間にわたる比較において、強化降圧による腎機能障害の進行抑制は認められなかった⁶⁾。また現在まで ADPKD 患者において、降圧療法による全死亡や CVD 発症の抑制を示したエビデンスはない。

左室肥大を伴った高血圧合併 ADPKD 患者では、収縮期血圧 120 mmHg 未満への降圧は左室肥大の進行を抑制した^{6,7)}。129 例の ADPKD 患者の検討では、死因の第一は心疾患であり^{c)}、心疾患死亡例のほとんどに冠動脈疾患を認め、またその約 9 割が左室肥大を合併していた。ADPKD 患者では左室肥大が CVD の重要な危険因子と考えられ、左室肥大の進行を抑制すれば、CVD 発症を抑制できる可能性がある。

以上より、高血圧を合併した CKD ステージ 3~5 に相当する ADPKD 患者に対して、腎機能障害の進行抑制のために 130/80 mmHg 未満を目標とした降圧療法が推奨される。また左室肥大を伴った ADPKD 患者では、収縮期血圧 120 mmHg 未満への降圧により左室肥大の進行が抑制される可能性がある。

2 降圧薬の種類

本態性高血圧症の患者に比して、高血圧を有する ADPKD 患者においては RA 系が亢進しているとの報告があり^{d)}、ACEI や ARB に腎機能障害の進行抑制効果が期待されてきた。

ACEI に関して、非糖尿病性腎疾患を対象にした RCT 11 件、全 1,860 症例のデータベースを用いた、ADPKD 症例 (n=142) に関するメタ解析の

報告がある⁸⁾。コントロール群との比較で、ACEI の投与は有意な血圧低下と蛋白尿の減少を認めたが、腎機能障害の進行を抑制しなかった⁸⁾。また同様に、ACEI は Ca 拮抗薬との比較において、高血圧を有する ADPKD 患者の尿中アルブミン排泄量を有意に減少させた⁹⁾、5 年間の観察期間における ACEI による腎機能障害の進行抑制効果は認められなかった。正常血圧 ADPKD 患者での ACEI とプラセボの比較試験でも、3 年間の観察期間における腎機能障害の進行および尿中アルブミン排泄量に有意差はなかった¹⁰⁾。さらに高血圧を有する ADPKD 患者について ACEI と β 遮断薬を比較した場合にも、腎機能障害の進行に関して有意差を認めなかった^{10,11)}。また本邦からの報告でも、降圧効果と腎機能障害の進行抑制効果において、ACEI と Ca 拮抗薬に有意差は認められなかった¹²⁾。

ARB に関しては、ARB と Ca 拮抗薬を比較した本邦からの RCT が 1 件あり、ARB は Ca 拮抗薬に比べ尿蛋白および尿中アルブミン排泄量を減少させ、CCr の減少率は ARB 群で低かったが、3 年後の観察終了時には両群間で血圧および腎機能に有意差は認められなかった¹³⁾。

以上より、ADPKD 患者において RA 系阻害薬が腎機能障害の進行を抑制するという十分なエビデンスはなく、今回のステートメントにはあげなかった。十分な降圧を得るために積極的な多剤併用療法が推奨されるが、利尿薬は ACEI と比較し腎機能障害を進行させる危険性があり、その使用には注意が必要である¹⁴⁾。

3 たんぱく質制限

ADPKD 患者において、たんぱく質制限が腎機能障害の進行を抑制するというエビデンスはない^{2,3)}。

4 嚢胞感染

ADPKD 患者の約半数が生涯 1 回以上の嚢胞感染を生じるといわれ、繰り返す感染症は特に男性において CKD の進行リスクとされる^{a)}。感染は血行性あるいは尿路から逆行性に生じると考えられ、起炎菌としてはグラム陰性桿菌が多い。ADPKD の嚢胞感染に関して、嚢胞内への抗菌薬の移行に注目した検討が複数報告されているが、薬剤ごとの治癒率や、腎機能への影響に関して検討された報告はない。嚢胞内への移行性からニューキノロン系薬、クロラムフェニコール系薬、ST 合剤などが推奨され、特にニューキノロン系薬^{e)}あるいは他のレボフロキサシン水和物^{f)}が起炎菌の不明な初期治療に適する。

5 脳動脈瘤、開窓術・動脈塞栓術など

脳血管疾患での死因の内訳では、脳動脈瘤と高血圧性脳出血が約半数ずつを占める^{c)}。ADPKD 患者では、脳血管造影によって脳動脈瘤が診断される頻度は通常の 4 倍以上とされ^{g)}、造影剤を用いない MRA などによる脳動脈瘤のスクリーニングが考慮される。また十分な降圧療法は、脳血管イベントのリスクも下げる可能性がある。開窓術などの外科的手法や動脈塞栓術などは、嚢胞出血や慢性の疼痛、腎サイズの縮小に一定の治療効果があると考えられる^{h, i)}。適用に関しては患者ごとに検討すべきである。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Sarnak MJ, Ann Intern Med 2005 MDRD 研究の追 跡調査 RCT レベル②	GFR 55 mL/分/1.73 m ² 以下の非糖尿病性 CKD 患者を対象. 降圧強化群 432 例中の 24.5%, 標準降圧群 408 例中の 23.0% が PKD 患者	1989~1993 年に実施され, 2000 年までの長期観察に関する報告. 目標血圧は降圧強化群 (平均動脈圧 92 mmHg 未満, 125/75 mmHg に相当), 標準降圧群 (平均動脈圧 107 mmHg, 140/90 mmHg に相当)	十分な降圧療法は, 非糖尿病性 CKD 患者の末期腎不全への移行を抑制する. 原疾患を問わず, PKD 患者に関しても同様の傾向が認められた.
2. Klahr S, J Am Soc Nephrol 1995 RCT レベル②	PKD 患者 200 例 (男性 111 例, 女性 89 例)	腎機能別に 2 グループ (GFR: 25~55 mL/分/1.73 m ² , 13~24 mL/分/1.73 m ²) に分割し, さらに正常たんぱく質食 (1.3 g/kg/日), 低たんぱく質食 (0.58 g/kg/日), 超低たんぱく質食 (0.28 g/kg/日 + アミノ酸の補助薬) とした. 観察期間 2.2 年	観察期間中の GFR の低下速度について, たんぱく質摂取量との間に有意な相関はなかった.
3. Levey AS, Am J Kidney Dis 2006 RCT レベル②	GFR 55 mL/分/1.73 m ² 以下の非糖尿病性の CKD を対象	1989~1993 年に実施され, 2000 年までの長期観察に関する報告. 正常たんぱく質食 (1.3 g/kg/日), 低たんぱく質食 (0.58 g/kg/日), 低たんぱく質食群 291 例中の 23.0%, 正常たんぱく質食群 294 例中の 25.2% が PKD 患者	たんぱく質制限食は, PKD の末期腎不全への移行の危険性を減少させない.
4. Schrier RW, Kidney Int 2003 コホート研究 レベル④	1985~1992 年および 1992~2001 年に経過観察された PKD 患者 (255 例, 258 例)	初期および後期コホート間の血清 Cr, 蛋白尿, 血尿, 血圧降圧療法, 末期腎不全 (透析導入, 移植) について比較	1985~1992 年に比較し, 1992~2001 年には PKD 患者の腎機能障害の進行は有意に減少し, 拡張期血圧の低下および ACEI 投与の増加との関連が示唆された.
5. Maschio G, N Engl J Med 1996 RCT レベル②	GFR 60 mL/分/1.73 m ² 以下の糖尿病を含む CKD 患者を対象. 583 例中 64 例の PKD 患者	多施設における前向き, 二重盲検, ランダム化試験. ベナゼプリル 10 mg/日あるいは プラセボを投与. 観察期間 3 年	他の腎疾患と異なり, PKD 患者群ではベナゼプリルの腎機能障害の進行抑制効果が明らかでなかった.
6. Schrier R, J Am Soc Nephrol 2002 RCT レベル②	高血圧を有する PKD 患者 75 例	標準降圧群 (~140 mmHg) 34 例 (男性 19 例, 女性 15 例, 平均年齢 40 歳) vs. 降圧強化群 (~120 mmHg) 41 例 (男性 22 例, 女性 19 例, 平均年齢 42 歳), 使用薬剤は エナラプリル (~40 mg/日) あるいは アムロジピン (~10 mg/日), ランダム化, オープンラベル, 観察期間 7 年	Left ventricular mass index は両群で減少したが, 降圧強化群においては標準降圧群より有意に減少幅が大きかった. しかし, 7年後の腎機能には両群間に有意差はなかった.

論文コード	対 象	方 法	結 果
7. Ecdler T, Nephrol Dial Transplant 1999 症例集積研究 レベル⑤	高血圧を有する PKD 患者 14 例	座位で血圧 > 140/90 mmHg ある いはすでに降圧薬を使用している 患者 14 例(男性 11 例, 女性 3 例, 平均年齢 40 歳)に降圧薬を十分な 期間中止後, エナラプリルを 1 日 最大 40 mg まで投与. その後, 平 均血圧で 107 mmHg 以下になるま で必要に応じてヒドロクロロチア ジド, クロニジン, スブノラク トン, フロセミドを併用, 観察期 間 7 年	1 年後, 7 年後に心エコーで評価した left ventricular mass index が, 試験開始時より有 意に減少した. 腎機能は 7 年で有意に悪化し た.
8. Jafar TH, Kidney Int 2005 メタ解析 レベル①	1,860 例の患者のうち 142 例の PKD 患者	ACEI 群 (男性 45 例, 女性 23 例, 平均年齢 47.8 ± 9.1 歳, 使用薬剤 はカプトプリル, エナラプリル, シラザプリル, ベナゼプリル, ラ ミプリル) vs. コントロール群 (男 性 46 例, 女性 28 例, 平均年齢 48 ± 10.8 歳, 使用薬剤はニフェジ ピン, アテノロール/アセブタロ ールあるいはプラセボ). 全体の平 均年齢 48 歳, 男性 91 例, 女性 31 例, 全員が収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上の高血圧症. 平均観察期間 2.3 年	ACEI は蛋白尿減少効果を示したが, 腎機能 予後に関しては有意な改善を認めない. 対象 症例の平均尿蛋白が 0.92 g/日と ADPKD 患 者の平均と大きく異なることが問題点. PKD としては特異な大量蛋白尿症例に関しては, ACEI に腎機能予後の改善効果が示唆された.
9. Ecdler T, Am J Kidney Dis 2000 RCT レベル②	高血圧を有する PKD 患者 24 例	アムロジピン群 (平均 9 mg/日) 12 例(男性 8 例, 女性 4 例, 平均年齢 43 歳) vs. エナラプリル群 (平均 17 mg/日) 12 例 (男性 5 例, 女性 7 例, 平均年齢 41 歳), 観察期間 5 年	血圧は両群で有意に低下. 腎機能は両群で有 意に悪化. 腎機能障害の進行について両群間 に差はないが, エナラプリル群で尿中アルブ ミンが有意に減少した.
10. van Dijk MA, Nephrol Dial Transplant 2003 RCT レベル②	正常血圧の PKD 患 者 61 例と高血圧の PKD 患者 28 例	正常血圧群: ランダム化, 二重盲 検, エナラプリル (~10 mg/日) 32 例(男性 11 例, 女性 21 例) vs. プ ラセボ 29 例(男性 14 例, 女性 15 例). 高血圧群: ランダム化, オー プンラベル, エナラプリル (~20 mg/日) 13 例(男性 5 例, 女性 8 例) vs. アテノロール (~100 mg/日) 15 例(男性 5 例, 女性 10 例). 両群 とも観察期間 3 年	観察期間において両群間に腎機能の差はな く, ACEI の腎機能障害の進行抑制効果は示 されなかった.
11. Zeltner R, Nephrol Dial Transplant 2008 RCT レベル②	高血圧を有する PKD 患者 46 例	ラミプリル群 (23 例), メトプロ ロール群 (23 例) に割り付け, 24 時間血圧, eGFR, 尿中アルブミ ン排泄, 左室肥大について 3 年間 観察	両群で降圧程度に有意差はなかった. eGFR, アルブミン尿, 左室肥大について両群間に有 意差はなかった. 強力な降圧によりアルブミ ン尿および左室肥大がより抑制された.

論文コード	対 象	方 法	結 果
12. Kanno Y, QJM 1995 非ランダム化比較試験 レベル③	高血圧を有する PKD 患者 26 例	収縮期血圧 150 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上の患者 26 例。Ca 拮抗薬群(男性 10 例, 女性 4 例, 平均年齢 56 歳) vs. ACEI 群(男性 8 例, 女性 4 例, 平均年齢 60 歳), 各投与薬剤はニフェジピン 10~30 mg/日 or ニカルジピン 10~60 mg/日, エナラプリル 5~10 mg/日 or カプトプリル 37.5~75 mg/日, 目標血圧 150/90 mmHg 未満, 観察期間 2 年	血圧のコントロールに関して両群で有意差なし。CCr は両群で観察期間中に有意に低下したが, 両群間に有意差なし。Ca 拮抗薬と ACEI の腎機能障害の進行抑制効果は同等。ただし ACEI 群では急速な腎機能の悪化による脱落症例があった。
13. Nutahara K, Nephron Clin Pract 2005 RCT レベル②	PKD 患者 49 例(男性 26 例, 女性 23 例)	アムロジピン群(2.5~10 mg/日)25 例(男性 13 例, 女性 12 例) vs. カンデサルタン群(2~8 mg/日)24 例(男性 13 例, 女性 11 例), 観察期間 3 年	血圧コントロールに差なし。アムロジピン群の 6 例, カンデサルタン群の 1 例が腎機能悪化のため脱落(血清 Cr が倍化 and/or CCr が半減)。3 年後, CCr の減少がカンデサルタン群で有意に抑制された(Δ CCr: -20.9 ± 13.1 mL/分 vs. -4.8 ± 13.8 mL/分, $p < 0.01$)
14. Ecder T, Am J Nephrol 2001 非ランダム化比較試験 レベル③	高血圧を有する PKD 患者 33 例	利尿薬群 14 例(男性 5 例, 女性 9 例, 平均年齢 47 歳) vs. ACEI 群 19 例(男性 11 例, 女性 8 例, 平均年齢 41 歳)。CCr の変化, 蛋白尿の変化について検討。平均観察期間 5.2 年	ほぼ同等な血圧コントロールであったが, 利尿薬群では ACEI 群に比較し, CCr は有意に低下し, 蛋白尿は有意に増加した。

文 献

1. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 342-351.
2. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, Steinman TI, Wang SR, Yamamoto ME. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2037-2047.
3. Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 879-888.
4. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 678-685.
5. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939-945.
6. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecder T, Tison L. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease : results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1733-1739.
7. Ecder 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 ; 14 : 1113-1116.
8. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper AL, Maschio G, Becker G, Perrone RD, Levey AS : ACE Inhibition in Progressive Renal Disease (AIPRD) Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 265-271.
9. Ecder 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.
10. van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R, van Es LA, Westendorp RG. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 2314-2320.
11. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 573-579.
12. Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Takenaka T, Saruta T. Calcium channel blockers versus ACE inhibitors as antihypertensives in polycystic kidney disease. *QJM* 1996 ; 89 : 65-70.
13. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tsuchiya 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 : 18-23.
14. Ecder T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, Johnson AM, Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 98-103.

参考にしたガイドラインなど

- a. 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.
- b. Johnson AM, Gabovy 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.
- c. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2048-2056.
- d. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1091-1096.
- e. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, Carr ME, Bennett WM. Ciprofloxacin activity in cyst fluid from polycystic kidneys. *Antimicrob Agents Chemother* 1988 ; 32 : 844-847.
- f. Hiyama L, Tang A, Miller LG. Levofloxacin penetration into a renal cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : e9-e13.
- g. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms : a systematic review. *Stroke* 1998 ; 29 : 251-256.
- h. Ubara Y, Katori H, Tagami T, Tanaka S, Yokota M, Matsushita 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.
- i. Elzinga LW, Barry JM, Torres VE, Zincke H, Wahner HW, Swan S, Bennett WM. Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 2 : 1219-1226.