

常染色体優性多発性嚢胞腎に対する 早期治療介入に向けての課題

小林由典・湯澤由紀夫
(藤田保健衛生大学医学部・腎内科学教室)

背 景

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓に障害が生じる頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患である。加齢とともに腎容積の増加を認め、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いたる¹。PKD 1 もしくは PKD 2 遺伝子の変異が原因とされている²。

2012 年に TEMPO 3 : 4 試験で ADPKD に対するトルバプタン (TLV) 投与が、腎容積増加と腎機能低下を抑制することが示された。2014 年に TLV が本邦で世界に先駆け初の ADPKD 治療薬として承認された。ただし TEMPO 3 : 4 試験の登録例は比較的早期・軽症例に限られており、日常臨床の実態とは必ずしも一致しない。実際には高齢者や腎機能低下例が治療を希望するケースもあれば、残念ながら治療適応時期を逸して紹介となるケースも存在する。さらに、ADPKD は末期腎不全以外にも高血圧、肝嚢胞、脳動脈瘤等を合併することが知られている。嚢胞感染や脳動脈瘤の破裂は致死性的である。早期に ADPKD と診断することができれば、TLV 投与や合併症の対策が可能となる。

目 的

ADPKD 患者の実情を理解し、早期治療介入にむけての課題を明らかにする。

対 象

保険登録病名検索により抽出した ADPKD 患者のうち、2006 年 4 月から 2016 年 4 月に当院を初診し、腎代替療法 (RRT) 非実施例については初診時の血清 eGFR 値と尿蛋白値が取得できた症例を対象とした。

方 法

対象の当院初診時における患者背景、患者数年次推移、CKD ステージ、受診契機、受診科等の横断調査。

結 果

当院初診の ADPKD 患者は 114 人であった。そのうち、初診時に RRT を実施していた患者は 24 人、保存期腎不全の患者は 90 人であった。以降中央値表記で、保存期腎不全患者の年齢 51 ± 16 歳、血清 Cr 値 $2.22 \pm 3.70 \text{ mg/dl}$ 、血清 eGFR 値 $48.8 \pm 33.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、蛋白尿 $0.38 \pm 0.62 \text{ g/gCr}$ であった。診断方法は触診 1

表 1 患者背景 (n=114)

	初診時RRTあり (n=24)	保存期 (n=90)
年齢, y.o.	61 ± 9	51 ± 16
性別(男性), n(%)	15(63%)	54(60%)
RRT(HD/PD/KT)		
Cr, mg/dl	NE	2.22 ± 3.70
eGFR	NE	48.8 ± 33.2
UP, g/gCr	NE	0.38 ± 0.62
診断方法		
触診, n(%)	NE	1(1%)
US, n(%)	NE	40(45%)
CT, n(%)	NE	43(48%)
MRI, n(%)	NE	5(6%)
腎臓内科初診, n(%)	NE	48(53%)

%、腹部エコー 45%、CT 48%、MRI 6%であった。保存期腎不全患者のうち53%が腎内科初診であった(表1)。2014年から、ADPKD患者の初診数は増加を認めた(図1)。初診時の受診契機は健診異常、嚢胞精査、腹部症状等多岐にわたっていた(図2)。初診科は泌尿器科や脳外科など様々だった(図3)。当該科の診療を終えると腎臓内科への受診はなく終診となる場

合もみられた。2014年以降は腎内科初診の割合は増加を認めた(図1)。初診患者のうち86%がeGFR>15 ml/min/1.73m²、57%がeGFR>30ml/min/1.73m²でありTLV投与の可能性を有していた(表2)。観察期間での死亡例は7例で、その内の4例(57%)が嚢胞感染、1例(14%)が脳出血、1例(14%)が消化管穿孔、1例(14%)が心筋梗塞であった。

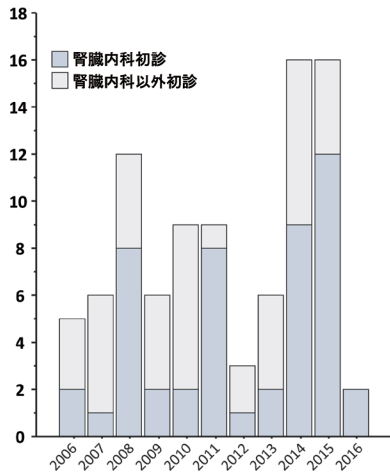


図1 初診患者数の推移

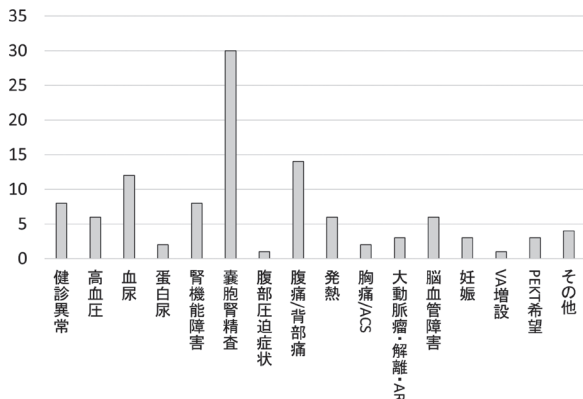


図2 病名による検索 (n=134) から初診時RRT実施例を除いたADPKD患者 (n=109)

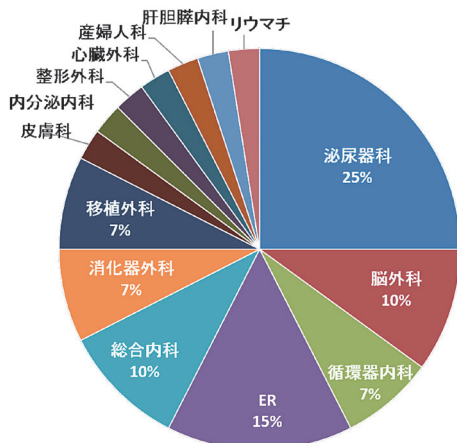


図3

考 察

ADPKDは末期腎不全に至る、頻度の高い遺伝性疾患である。さらに腎臓以外にも様々な臓器で合併症が生じる。そのため、腎不全への治療介入や合併症の対策のためにも早期診断・治療が重要である。TEMPO 3 : 4試験³でADPKDに対するTLV投与が、腎容積増加と腎機能低下を抑制することが示され、ADPKD治療薬として承認された。ただしTEMPO 3 : 4試験の登録例は18(20)~50歳と高齢者は含まれず、またTotal kidney volume ≥ 750 ml, eCCr ≥ 60 ml/minと比較的早期・軽症例に限られている。TEMPO 3 : 4試験の後に2年間の後続試験を行ったTEMPO 4 : 4試験では、TLV治療は早期介入することで総腎容積量の変化に有意な差はみられなかったが、血清eGFR値の低下を抑制したとされている⁴。したがって、TLV投与はできるだけ早い段階での導入が望ましいが、治験対象例と異なり実臨床での投与例は、高齢者や腎機能低下例が少なくない。そこで我々は、ADPKD患者の実情を理解し早期介入するための課題を明らかにするために、保険登録病名検索により抽出したADPKD患者を横断調査した。

観察期間中の死亡原因はADPKDの合併症が多くみられた。死亡の原因で一番多かったのは嚢胞感染であった。嚢胞感染はADPKD患者の30~50%が経験するとされており、しばしば治療に難渋する⁵。ADPKD患者は脳動脈瘤の罹患率が高いとされている⁶。脳動脈瘤の破裂は致死性であるため、ADPKDと診断された場合にはスクリーニングが推奨される⁷。ADPKD患者は大腸憩室を合併することは知られており⁸、消化管穿孔の原因となっていたかもしれない。当院では合併症

表2 CKDステージの分布

GFR区分 (%)	尿蛋白区分 (%)			合計 (%)
	A1	A2	A3	
G1	9.1	0	0	9.1
G2	22.7	4.5	0	27.3
G3a	6.8	0	0	6.8
G3b	6.8	2.3	4.5	13.6
G4	11.4	15.9	2.3	29.5
G5	2.3	0	11.4	13.6
合計 (%)	59.1	22.7	18.2	100

初診時に86%がeGFR>15、57%がeGFR>30であり、TLV投与の可能性を有した。

による死因が多くみられ、ADPKDの治療は腎不全の治療だけでなく合併症を未然に防ぐことも重要と考えられた。

観察期間中に当院を受診したADPKD患者は、初診時にはTLVの治療適応となるCKDステージの患者が大多数であった。しかし、受診契機が多岐にわたることから、約半数が腎臓内科以外を初診していた。我々は腎内科初診患者数を増や目的で、TLV投与が承認された2014年以降はADPKD早期介入にむけての啓発をかかりつけ医や一般市民に向けて実施した。その効果もあってか2014年以降の腎内科初診の割合は増加を認めた。今後は、当院を受診し診療を終えた後に腎臓内科を受診しない症例を減らすことが課題であると考えられた。これまでADPKD早期介入にむけての啓発は院外に向けて力点が置かれることが多かったが、今後は院内でも啓発や連携を強化する必要があると考えられた。

総 括

TLV投与の承認後、院外への啓発の効果もあってADPKD患者が腎内科初診する割合は増加を認めた。さらに多くのADPKD患者へ早期治療介入・合併症対策をするためには、院内での啓発や連携を強化することが課題であると考えられた。今後は、当院を受診したにもかかわらず治療介入がされなかったADPKD患者がいなくなることに期待したい。

文 献

- 1) Higashihara E, et al : Prevalence and Renal Prognosis of Diagnosed Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Japan. *Nephron*. 1998 ; 80 : 421 - 427.
- 2) Grantham JJ : Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2008 ; 359 : 1477 - 1485.
- 3) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2012 ; 367 : 2407 - 2418.
- 4) Vicente E, Torres, et al : Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease : the TEMPO 4 : 4 Trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017 ; 1 - 13.
- 5) Alam A and Perrone RD : Managing cyst infection in ADPKD : an old problem looking for new answers. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 ; 4 : 1154 - 1155.
- 6) Vlak MH, et al : Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011 ; 10 : 626 - 636.
- 7) 松尾清一 : エビデンスに基づく多発性嚢胞腎ガイドライン2014. 日腎会誌. 2014 ; 56 : 1105 - 1187.
- 8) 花岡一成 : 多発性嚢胞腎の治療. 日内会誌. 2008 ; 97 : 1021 - 1027.

(平成29年8月18日受理)