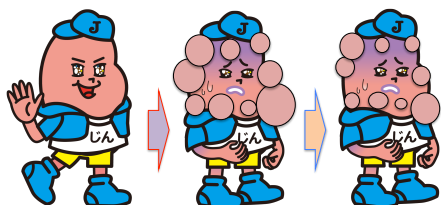


## 多発性嚢胞腎について



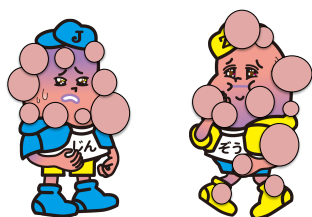
腎臓内科 柴崎跡也

中高年のための腎臓病講座 2017年11月29日



## 「多発性嚢胞腎」 とは

両方の腎臓に**嚢胞**が  
たくさんできる病気

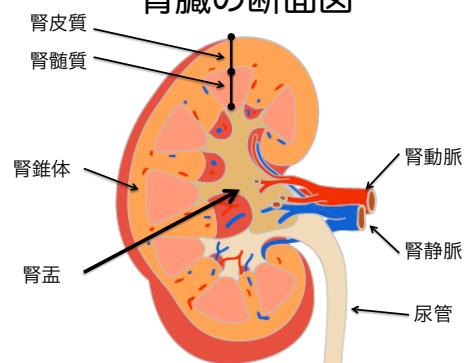


両方の腎臓に**嚢胞**が  
たくさんできる病気

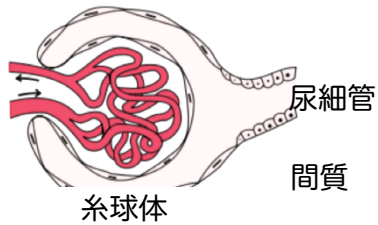


- ☆両方の腎臓に**嚢胞**が**たくさん**できる
- ☆腎臓が徐々に**大きく**なる
- ☆腎機能が徐々に**落ちる**
- ☆親から子に**遺伝**する

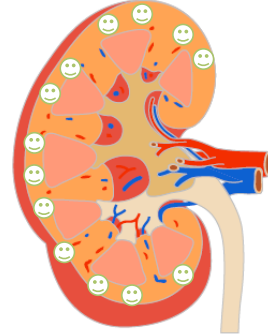
### 腎臓の断面図



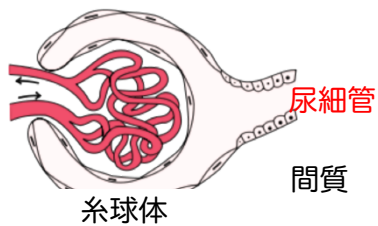
## 糸球体～尿細管・間質



## 糸球体は腎臓に100万個ある

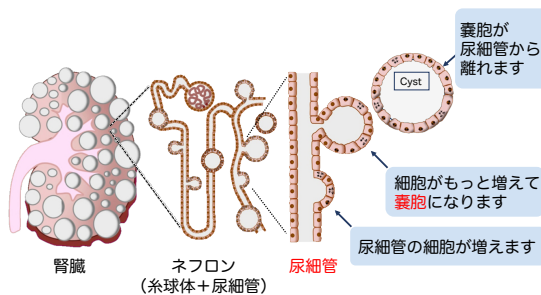


## 糸球体～尿細管・間質



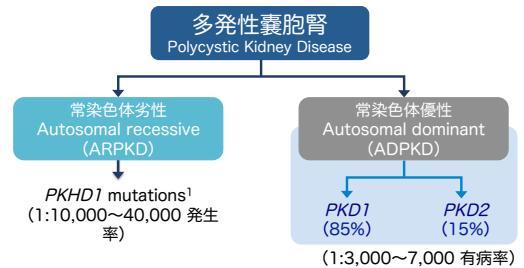
# 多発性嚢胞腎は 尿細管の病気

## 嚢胞は尿細管にできます



Blanco, G. et al.: Am J Physiol Renal Physiol, 305(6), 797-812, 2013

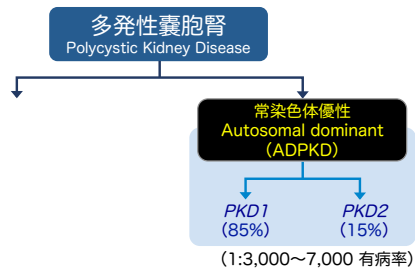
## 多発性嚢胞腎



両側の腎臓に多発性の嚢胞が生じて慢性腎不全を生じる遺伝性疾患

Dell, KM.: Adv Chronic Kidney Dis, 18(5), 339-347, 2011

## 多発性嚢胞腎



両側の腎臓に多発性の嚢胞が生じて慢性腎不全を生じる遺伝性疾患

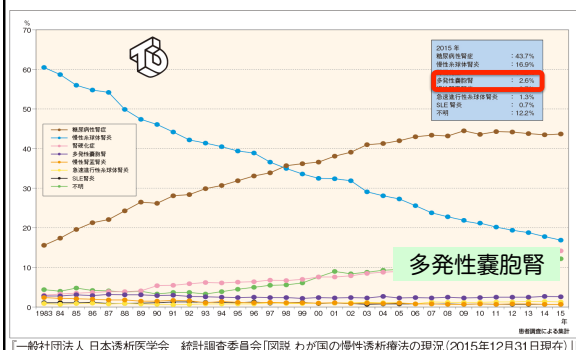
Dell, KM.: Adv Chronic Kidney Dis, 18(5), 339-347, 2011

## ADPKDの頻度

- ✓日本では3,000~7,000人に1人がADPKD患者さんと考えられている。
- ✓日本国内での推定患者数は約31,000人と推測されている。
- ✓透析導入になる患者さんの3%を占める。

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

## 透析導入患者数

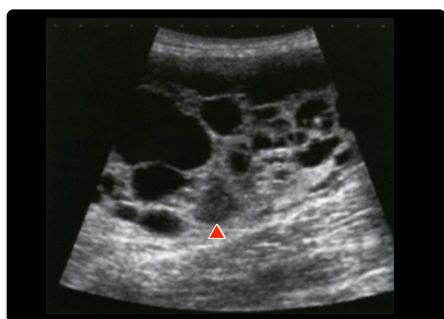


厚生労働省進行性腎障害調査研究班:多発性嚢胞腎診療指針 2010年 8月, 日腎会誌, 53(4), 556-583, 2011

## 診断

- ✓診断は家族歴と画像診断（超音波、CT、MRI）で行う。
- ✓超音波診断は最も広く用いられている画像診断ですが、重症度や進行度の評価はCTやMRIには劣る。
- ✓一般的にADPKDの診断を目的とした遺伝子検査は行われていない。

## ADPKDの超音波画像



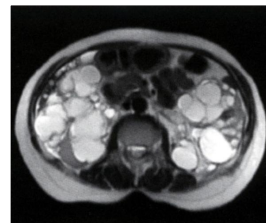
厚生労働省進行性腎障害調査研究班:多発性嚢胞腎診療指針 2010年 8月, 日腎会誌, 53(4), 556-583, 2011

## ADPKDの造影CT画像、MRI画像

造影CT画像



MRI T2強調画像



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

## 腎症状

### ● 腹痛

- 急な痛み：感染、尿路結石、嚢胞出血など
- 慢性腹痛：嚢胞の増大と腎腫大が進行した症例に多い。  
腎被膜の伸展や腎門部血管系の牽引が原因となる。

### ● 腹部膨満

- 大きくなった腎臓や肝臓が、胃腸を圧迫する→食欲不振、  
消化管通過障害、低栄養になりやすい。

### ● 血尿

### ● 蛋白尿

### ● 腎機能障害

多発性嚢胞腎診療ガイドライン2017

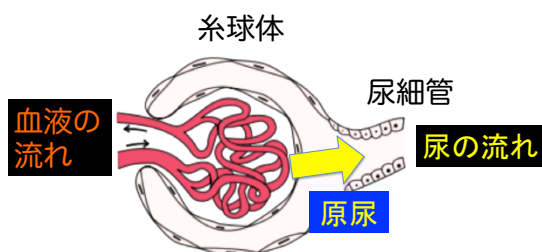
なぜADPKDでは腎機能低下が  
起こるのでしょうか？



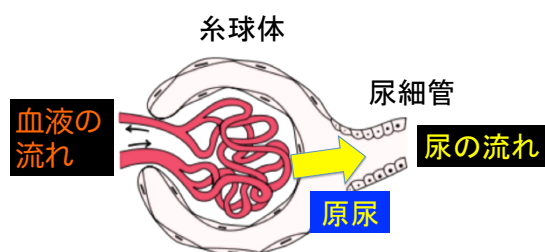
腎機能って  
なあに？

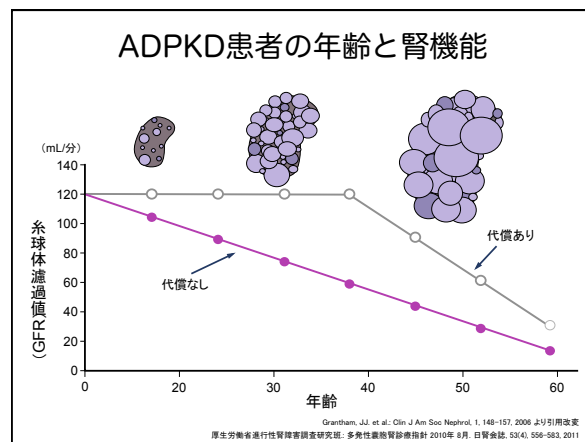
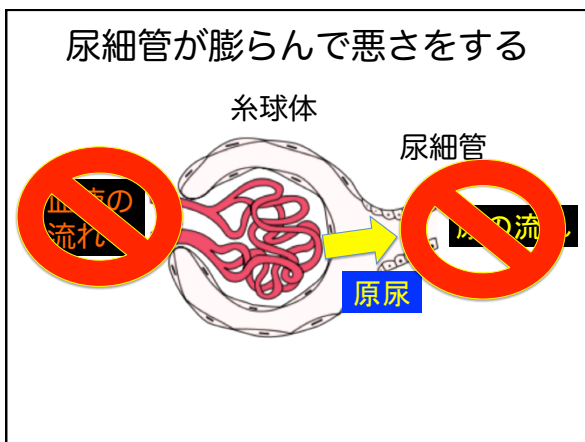
しきゅうたいろかりょう  
糸球体濾過量

糸球体で濾過される量



ADPKDでは

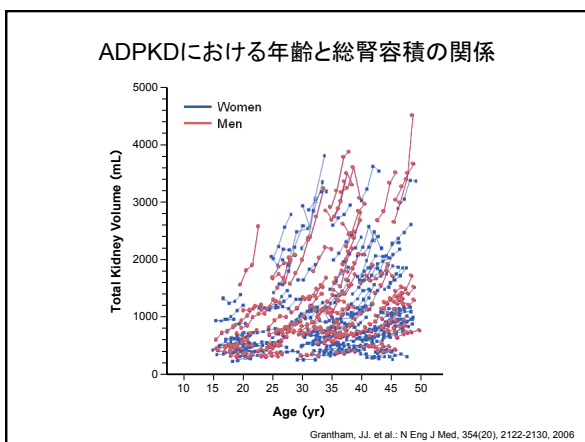




| ステージ | 推定腎機能 |  |
|------|-------|--|
| 1    | 90以上  |  |
| 2    | 60-89 |  |
| 3a   | 45-59 |  |
| 3b   | 30-44 |  |
| 4    | 15-29 |  |
| 5    | 15未満  |  |

**CKD**

年齢と腎容積から今後を予測する研究  
メイヨークリニック

腎容積と年齢で5つにグループ分けを行った

TKV (mL)

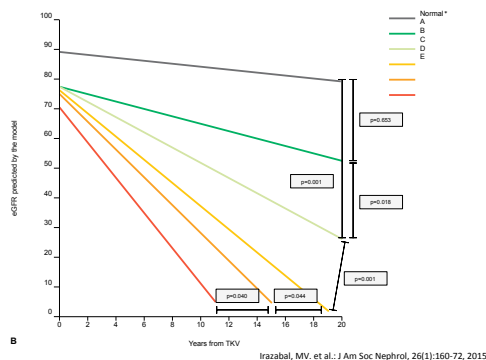
Patient Age (Years)

Class 1E  
Class 1D  
Class 1C  
Class 1B  
Class 1A

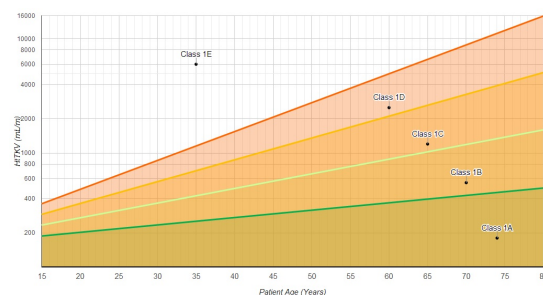
A

Irazabal, MV. et al.: J Am Soc Nephrol, 26(1):160-72, 2015

## グループ別に腎機能低下を予測した



## 腎容積/身長と年齢のグループ分け

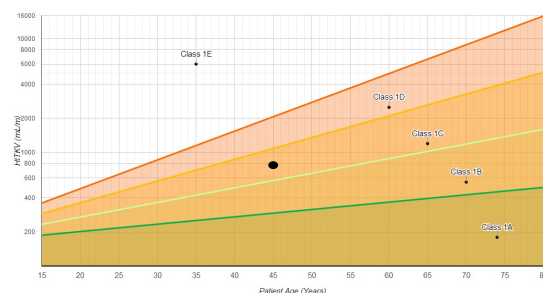


<http://www.mayo.edu/research/centers-programs/translational-polycystic-kidney-disease-pkd-center/overview>

## 腎臓が大きくなる速度

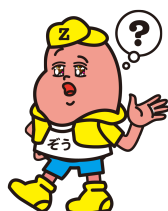
$$1A < 1B < 1C < 1D < 1E$$

## 腎容積/身長と年齢のグループ分け

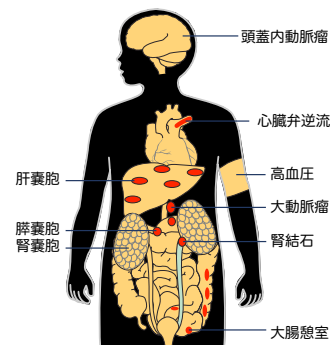


<http://www.mayo.edu/research/centers-programs/translational-polycystic-kidney-disease-pkd-center/overview>

ADPKDでは腎嚢胞以外に何が起こるのでしょうか？



## ADPKDの臨床所見



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

# 脳動脈瘤

## ADPKDにおける脳動脈瘤、くも膜下出血

### ● 脳動脈瘤の頻度

約4~12%の頻度で見出される。一般人口では約1%。  
ADPKDでは脳動脈瘤の家族歴がある場合で**約16%**、  
家族歴がない場合でも**約6%**の高頻度である。

### ● 脳動脈瘤破裂の頻度

脳動脈瘤破裂による死亡はADPKD患者の死因の4~7%を占める。

### ● くも膜下出血の発症年齢

平均発症年齢は41歳で一般の51歳に比して有意に若い。

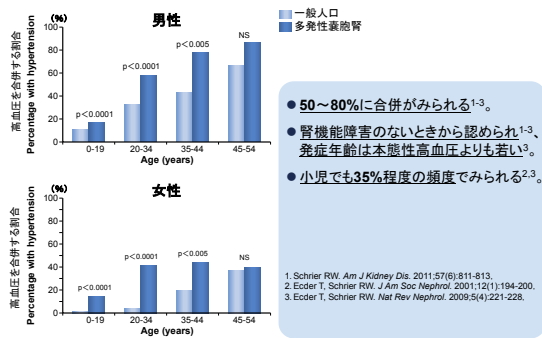
監修 / 松尾浩一 多発性嚢胞性腎臓病ガイド Q&A 診断と治療性 2011, p80-81  
多発性嚢胞性腎臓病ガイドライン2014

ADPKDだとわかったら  
頭の検査 (MRI)を  
やっておこう！

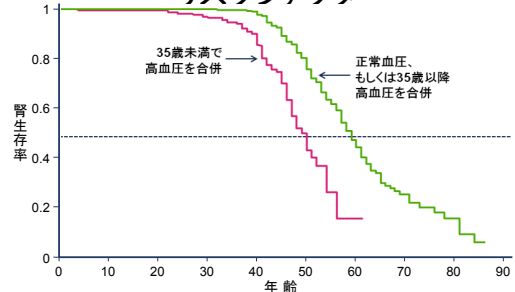


# 高血圧

## ADPKDは高血圧を合併しやすい



## 高血圧はADPKD患者の腎不全進展の リスクファクター



Renal survival was significantly worse in 260 individuals diagnosed with hypertension before age 35 versus 246 individuals who were normotensive or diagnosed with hypertension after age 35 ( $P < 0.0001$ )

Johnson, AM. J Am Soc Nephrol. 8(10), 1560-1567, 1997

## 高血圧の対策/治療

- 嚢胞が大きくなる前や腎機能が正常なときから認められ、一般的には降圧療法が行われている。
- 降圧療法は高血圧を伴うADPKDの腎機能障害進行を抑制する可能性があると考えられる
- ADPKDにおける降圧目標は、CKDにおける降圧療法に準じて治療を行う。

多発性嚢胞性腎臓病ガイドライン2017



## 降圧薬の種類

RAS阻害薬 (ACE阻害薬、ARB、レニン阻害薬)

カルシウムチャネル阻害薬

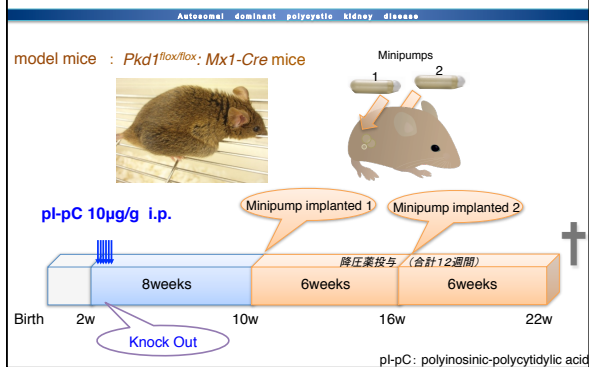
アルファ受容体阻害薬

ベータ受容体阻害薬

利尿薬

## 嚢胞マウスで 試してみました

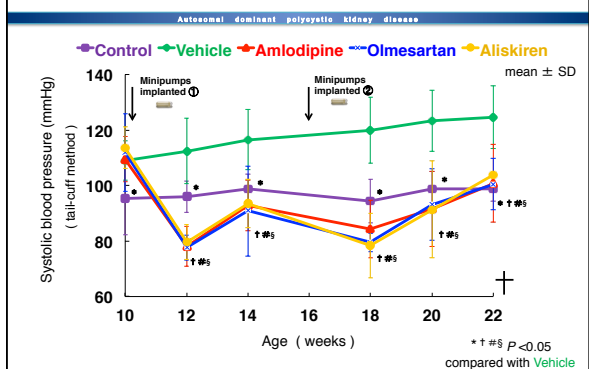
### マウス実験スケジュール

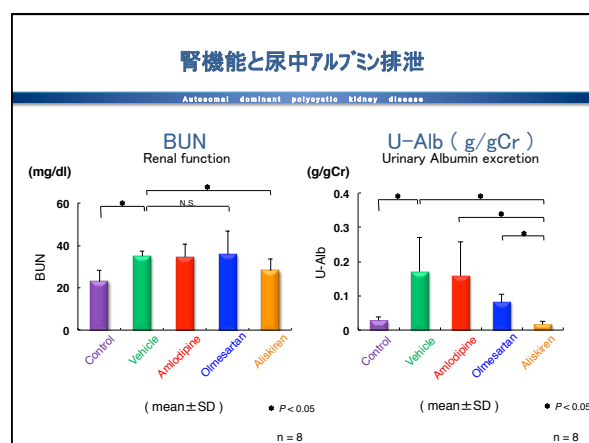
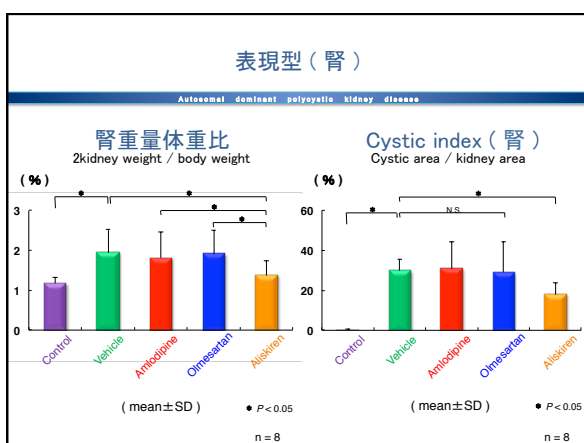
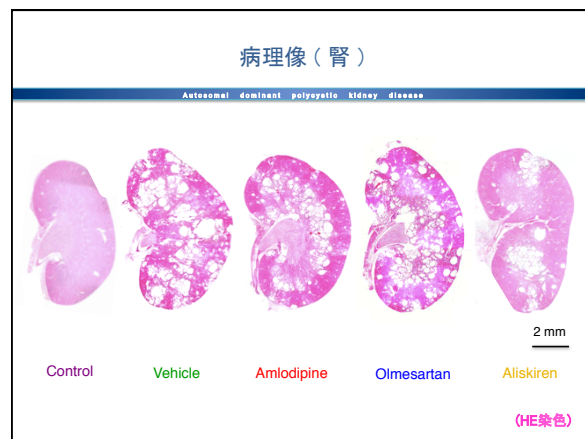
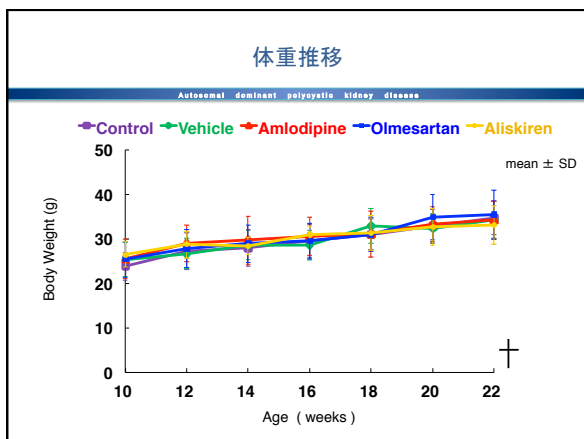


## 投与薬剤

| Autosomal dominant polycystic kidney disease                                        |                                                               |       |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------|--|
|  | ①嚢胞のないマウス <i>Mx1-Cre (-)</i> mice                             | n = 8 |  |
|  | ②偽薬 50%DMSO / 50%EtOH                                         | n = 8 |  |
|  | ③カルシウムチャネル拮抗薬<br>アムロジピン 8mg/kg/day                            | n = 8 |  |
|  | ④ARB (Angiotensin II Receptor Blocker)<br>オルメテック 0.3mg/kg/day | n = 8 |  |
|  | ⑤DRI (レニン阻害薬)<br>ラジレス 10mg/kg/day                             | n = 8 |  |

### 血圧推移





嚢胞マウスでは

ラジレス良さそう

カルシウムチャネル阻害薬  
悪さはしないようだ

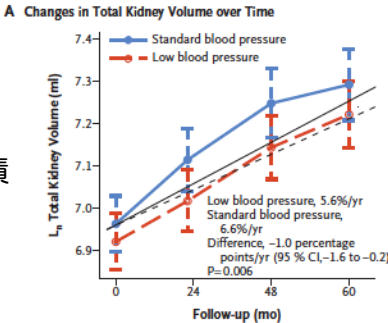
人の降圧薬研究  
HALT study

腎機能が保たれているPKD患者さんに  
通常の血圧治療 vs がっちり降圧治療

腎機能低下しているPKD患者さんに  
1種類のRAS阻害薬 VS 2種類のRAS阻害薬

通常 VS がっちり

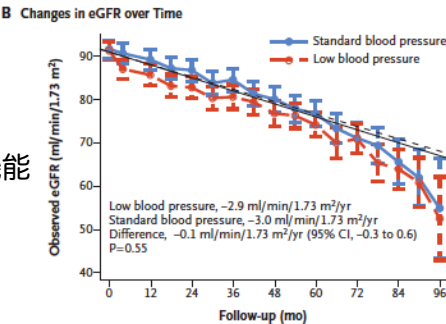
腎容積



Schrier RW, et al. NEJM 371:2255-2266,2014

通常 VS がっちり

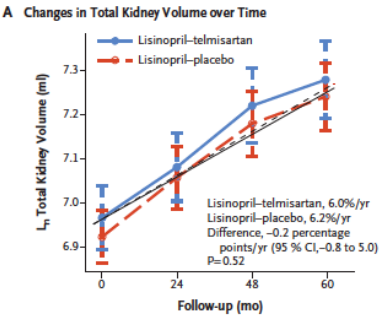
腎機能



Schrier RW, et al. NEJM 371:2255-2266,2014

1種類 VS 2種類

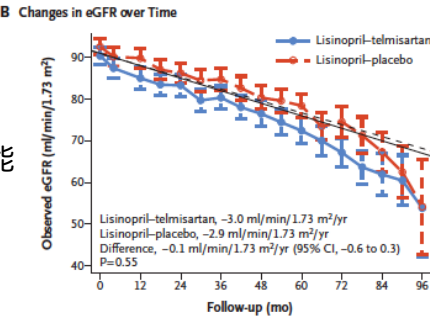
腎容積



Schrier RW, et al. NEJM 371:2255-2266,2014

1種類 VS 2種類

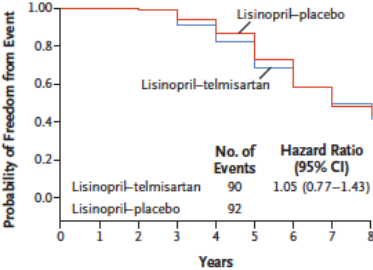
腎機能



Schrier RW, et al. NEJM 371:2255-2266,2014

1種類 VS 2種類

D 50% Reduction in eGFR



Torres VE, et al. NEJM 371:2267-2276,2014

## わかったこと

- 腎容積は血圧を低くしたほうがよい
- 腎機能は差がなかった
- RAS阻害薬を2種類使っても効果に差はなかった
- カルシウムチャネル拮抗薬は悪い影響をあたえないようだ

## 私の考える血圧治療

- 血圧はしっかり下げよう
- 血圧を下げるためにはカルシウムチャネル拮抗薬も使おう
- RAS阻害薬は1種類使おう

## 肝嚢胞

### ADPKDにおける肝嚢胞



腎臓に次いで嚢胞の好発部位である。MRI 診断では83%の患者に肝嚢胞が存在

監修 / 東原英二: 多発性嚢胞腎の全て, インターメディカ 2006, p176-185

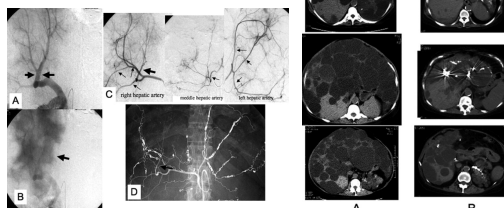
## 肝嚢胞の治療

- ❖ 嚢胞穿刺吸引 → 再発率が非常に高い
- ❖ 嚢胞開窓術 → 効果あるが、合併症が多く困難
- ❖ 外科的肝切除
- ❖ 肝臓移植 → ドナー不足
- ❖ 肝動脈塞栓療法(TAE)

## 肝嚢胞に対する肝動脈塞栓療法

### ❖ 問題点

- 数十から100本近い**金属コイル**を使用 → 北海道は**自費**
- 再発率が高い → 容易に再開通／肝外側副血行路からの供血  
無治療側の肝葉増大
- コイルが画像診断の妨げになる
- 再治療ができない



Takei R, et al., Am J Kidney Dis 2007; 49(6): 744-52

## 球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術

### ◆ Embosphere®

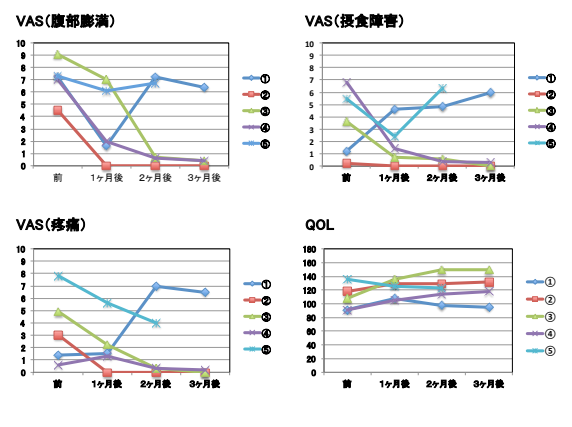
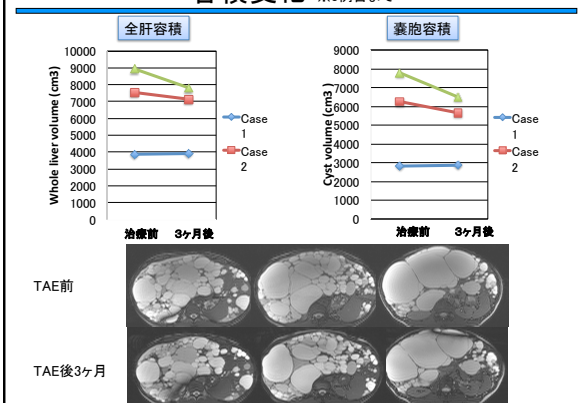
- ・ブタゼラチンを含浸およびコーティングしたアクリル系重合体からなる非吸水性の血管塞栓用マイクロスフィア
- ・欧州で1997年、米国で2000年に適応
- 適応疾患：動静脈奇形、多血性腫瘍、子宮筋腫
- 日本での適応：動静脈奇形、多血性腫瘍、子宮筋腫



臨床研究中核病院の事業の一つとして適応拡大を目指す

北大病院で  
使ってみました

## 容積変化 ※3例目まで



## 現在の状況

- ・肝嚢胞で縮小効果が見込める
- ・腎嚢胞での縮小効果はほぼ確実  
(BeadBlockでの報告あり)



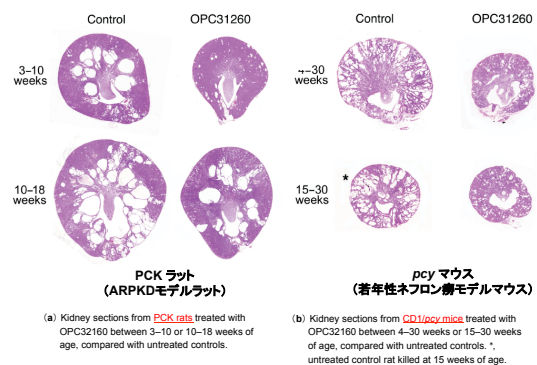
肝嚢胞・腎嚢胞での保険適応獲得を目指します

2014年4月～ 多施設医師主導共同研究実施中



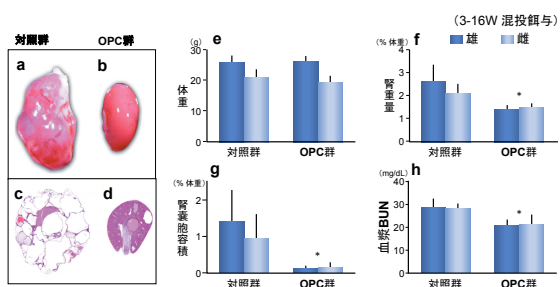
## 画期的な治療効果の報告 2003年

### 動物モデルにおけるV<sub>2</sub>-受容体拮抗薬(モザバプタン)の効果



Galton, V.H. et al.: Nature Med, 9(10), 1323-1326, 2003

### 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



Torres, V.E. et al.: Nat Med, 10(4), 363-364, 2004

## 動物実験から人の臨床試験へ

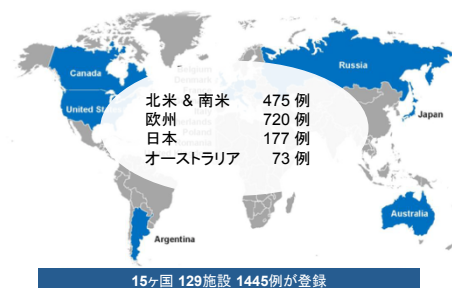
### TEMPO試験

#### Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and its Outcomes

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者を対象とし、トルバプタンの長期安全性及び有効性の検討を目的とした、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第Ⅲ相国際共同試験

Torres, V.E. et al.: N Engl J Med, 367(25), 2407-2418, 2012より作成

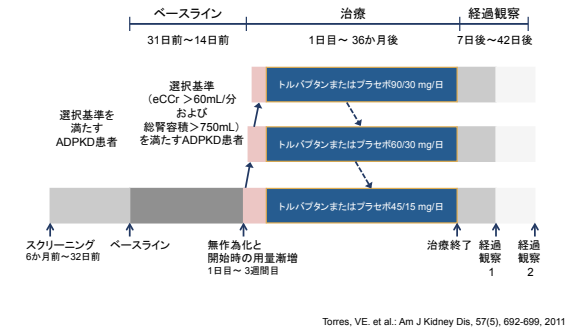
### 患者登録数



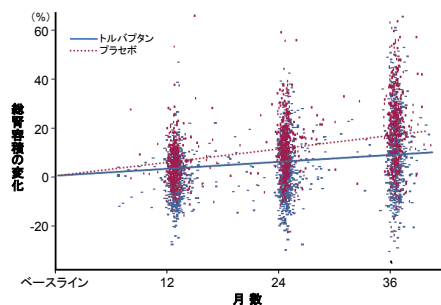
## 対象

- 1445人のADPKD患者(日本を含めた世界から)
- 18歳から50歳
- 腎容積は750ml以上、腎機能は推定Ccrで60ml/分以上
- 治療群は740人、プラセボ群は417人3年経過

## TEMPO 3/4試験のデザイン



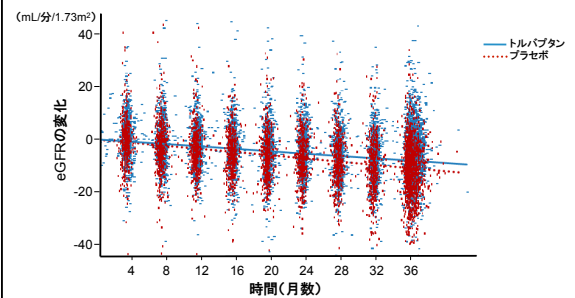
## 腎容積変化率に対するトルバプタンの効果



3年間の投与期間中のintention-to-treat集団における総腎容積の増加勾配が示されている。各患者のデータを対象に勾配を計算した。プラセボ群では1315ポイント中6個の外れ値が、トルバプタン群では2370ポイント中3個の外れ値が認められ、これらは示されていない。幾何平均の比は0.97(95% CI:0.97~0.98,  $P<0.001$ )であった。

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

## 推定糸球体濾過値（eGFR）の年勾配に対するトルバプタンの効果

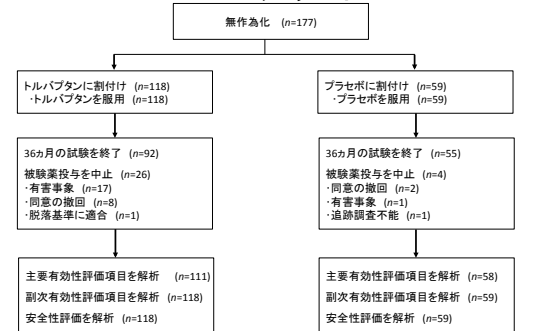


Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) の式を利用して推定したeGFRの年勾配:intent-to-treat、投与期間内、及び勾配計算に用いた患者個人データ。勾配の年差(95% CI)=0.98mL/分/1.73m<sup>2</sup>/年(0.60~1.36),  $P<0.001$

Torres, VE. et al.: N Engl J Med, 367(25), 2407-18, 2012.

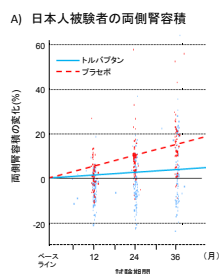
## TEMPO試験 日本人だけ解析してみました

## TEMPO試験 日本人サブグループ解析 フローチャート



Muto S et al., Clin Exp Nephrol 2015 Epub

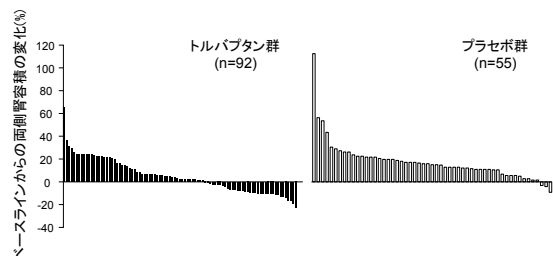
## 腎容積変化率に対するトルバブタンの効果



Muto S et al., Clin Exp Nephrol 2015 Epub

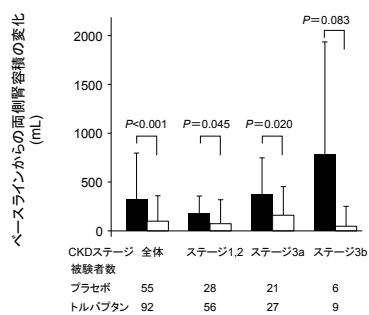
## 両側腎容積(TKV)の変化率 ベースライン～36か月

TEMPO試験 日本人サブグループ解析



Muto S et al., Clin Exp Nephrol 2015 Epub

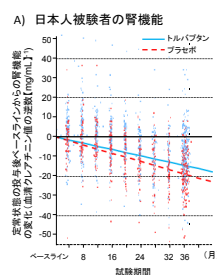
## CKDステージ別の効果:両側腎容積(TKV) ベースラインから36か月後の変化量 TEMPO試験 日本人サブグループ解析



Muto S et al., Clin Exp Nephrol 2015 Epub

## 腎機能(1/血清クレアチニン)の変化 に対するトルバブタンの効果

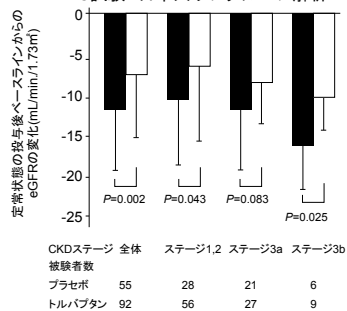
TEMPO試験 日本人サブグループ解析



Muto S et al., Clin Exp Nephrol 2015 Epub

## CKDステージ別の効果:腎機能eGFR ベースラインから36か月後の変化量

TEMPO試験 日本人サブグループ解析



Muto S et al., Clin Exp Nephrol 2015 Epub

## REPRISE trial

### 腎障害進行例でのサムスカ効果

18-55歳 eGFR 25-65

55-65歳 eGFR 25-44 1377人

1年の腎機能低下速度の比較

サムスカ群: -2.34mL/min/1.73m<sup>2</sup>プラセボ群: -3.61mL/min/1.73m<sup>2</sup>差は: 1.27mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p<0.001)

N Engl J Med. 2017 Nov 4.

サムスカを服用すると  
腎容積増大を多少抑えます  
腎機能を多少保ちます

サムスカが嚢胞腎に  
適応追加となりました！

サムスカとはどのような薬  
ですか？

利尿剤です

バソプレッシンという利尿を  
抑えるホルモンを抑えます

サムスカを服用すると

多尿→多飲

1日4-6L !!

サムスカを高用量(120mg)で服用すると

**薬価が高い**

1日約2万（3割で6000円）  
月60万（3割で18万円）

サムスカを服用しても

肝嚢胞には無効！！



あなたはサムスカ服用しますか？

日本のサムスカ処方数

2014年 373人  
2015年 1389人  
2016年 1222人  
合計2984人

サムスカの適応

両腎容積が750ml以上  
かつ  
年5%以上増大する

## サムスカの適応

両腎容積が750ml以上  
かつ  
年5%以上増大する

推定腎機能が  
15ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上

## サムスカの投与開始

入院での開始が必要です  
(2泊3日で考えています)

月1回の採血および通院  
が必要です

## 多発性嚢胞腎は

特定疾患  
(**指定難病**)  
です！

## 指定難病の条件（下記のいずれか）

- A.CKD重症度分類ヒートマップが**赤**  
B.腎臓の容量が750cc以上**かつ**年5%以上  
増大する

## CKDの重症度分類



| 原疾患                                     | 蛋白尿区分                  | A1     | A2        | A3       |
|-----------------------------------------|------------------------|--------|-----------|----------|
| 糖尿病                                     | 尿アルブミン定量<br>(mg/日)     | 正常     | 微量アルブミン尿  | 顕性アルブミン尿 |
|                                         | 尿アルブミン/Cr比<br>(mg/gCr) | 30未満   | 30~299    | 300以上    |
| 高血圧<br>腎炎<br>多発性嚢胞腎<br>腎移植<br>不明<br>その他 | 尿蛋白定量<br>(g/日)         | 正常     | 軽度蛋白尿     | 高度蛋白尿    |
|                                         | 尿蛋白/Cr比<br>(g/gCr)     | 0.15未満 | 0.15~0.49 | 0.50以上   |
| GFR区分<br>(mL/分<br>/1.73m <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<br>(ESKD)     | <15    |           |          |

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑色のステージを基準に、黄、オレンジ、赤、黒の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)  
CKD診療ガイド2012 p.3 表2

難病指定医に申請用の診断書を  
書いてもらう

保健所に提出する



認定を受けると医療費の**自己負担額**が

**少なくなる**かもしれません

サムスカを服用したいと  
考えている方

認定条件を満たせば

特定疾患の認定をオススメします

**難病情報センター**  
Japan Intractable Diseases Information Center

文字サイズの変更 標準 大 特大

お知らせ 国の難病対策 病気の解説 患者会情報 指定難病一覧

HOME >> 病気の解説 (一般利用者向け) >> 多発性嚢胞腎

**多発性嚢胞腎**  
たはつせいのうほうじん

病気の解説 (一般利用者向け) 診断・治療方針 (医療従事者向け) FAQ (よくある質問と回答)

※「指定難病一覧(難病・診断基準等・臨床調査個人票)」

1. 「多発性嚢胞腎」とはどのような病気ですか  
腎臓に嚢胞(水がたまった袋)がたくさんできて腎臓の働きが徐々に低下していく、遺伝性の病気です。
2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか  
わが国の患者数は約30,000人と推定されています。
3. この病気はどのような人に多いのですか  
多くの患者さんは成人になってから症状がでます。しかし、小児期から高血圧などを合併することもあります。地域別、男女差はありません。
4. この病気の原因はわかっているのですか  
遺伝子(PKD1、PKD2)の異常が原因です。

お問い合わせ 詳しくはこちら

一般利用者向け 50音順 索引

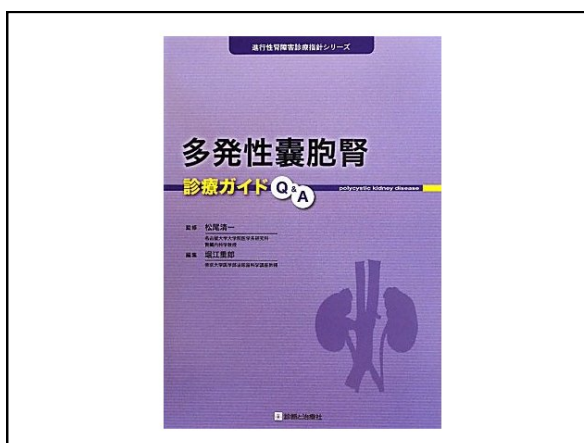
一般利用者向け 疾患別 索引

医療従事者向け 疾患別 索引

用語を調べる 用語を50音順

指定難病一覧 厚生労働省の指定難病

国の難病対策 「2015年から新たに始まる難病対策」



## 大塚製薬の嚢胞腎サイト



ADPKD.JP

教えて!ADPKD    腎もやま話    わたしのADPKD体験談    専門家コラムリレー    ADPKD薬物治療ができる施設検索

## 患者さんの情報交換掲示板

患者用URL

### のうほう倶楽部

ここでは、多発性嚢胞腎の情報交換の場です。どうぞよろしくお願いいたします!... since 2001.9.26 (管理人 ほどうち)

[EZBBS.NET] 新紙作成!ランキンズ!オプション!

1モード表(絵文字)、aa対応!テーマイからも返信できる無料掲示板!

|        |                          |
|--------|--------------------------|
| 名前     | <input type="text"/>     |
| E-mail | <input type="text"/>     |
| 署名     | <input type="text"/> 文字数 |
| 内容     | <input type="text"/>     |
| URL    | <input type="text"/>     |

送信する    リセット

4941: サムスカ適用    返信 印刷

## 多発性嚢胞腎で大事なこと

1. 通院をやめない!
2. 血圧測定を続ける
3. 塩分は控える
4. 水分はしっかり摂取する
5. サムスカ服用も考えてみる

## 2018年3月8日は

# World Kidney Day™



3月2日イベントやります!




## Love Your Kidneys!

