

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease By Jared J.Grantham M.D. (The New England Journal of Medicine 359:1477-1485 October 2, 2008)

【概念】常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の症状の大部分は腎障害であるが肝臓、膵臓、脳、動脈血管の損傷もある。男女差はなく、米国で各300,000~600,000人である。両親がADPKDの子供は50%で遺伝する。5%が突然変異で発症し、1/4は何の家族歴もない。子宮の中ですでにこの疾患は始まっており、何十年もの間徴候が発見されないこともある。嚢胞は、軽症または重症の外傷後に血液が集まるか化膿性の炎症による。肝嚢胞はADPKDの患者の80%以上で発育し、嚢胞は大抵女性に大きい。高血圧がしばしば幼少時におこり、腎障害の進行に影響を及ぼす。著しい顕微鏡的血尿は60%に、脳動脈瘤は患者の8%に認められる。腎置換療法が必要な腎障害は50%におこり、40~60年で生じる。

<生理学>ADPKDはpolycystin1とpolycystin2をつなぐPKD1とPKD2という、2つの原形質膜を符号化する遺伝子の突然変異で起こる。PKD1の突然変異はPKD2より起こりやすく(85%)、多くの腎嚢胞を作り、平均20年早く腎障害を引き起こす。最新の考えでは、嚢胞形成は上皮細胞が第2番目の遺伝子の”ヒット”、つまり正常対立遺伝子の機能を傷つけた後に起こる。しかし最新の遺伝子型試験は既知の発病する変異の約70%しか識別しないため有用なスクリーニング手段ではない。

【診断】家族歴がADPKD陽性の成人の場合、超音波検査で診断を確立する。半径1cm以上の嚢胞を識別できる。肝嚢胞、膵嚢胞、または両方の合併も診断を確立させる。<診断基準>①30歳以下で少なくとも2つの一側または両側の嚢胞②30~59歳で少なくとも2つの嚢胞が各々の腎臓にある。③60歳以上で各々の腎臓に少なくとも4つの嚢胞がある。一方、ADPKDの家族歴のない場合は、沢山の嚢胞が放射状に広がり、先天的肝線維症関連の巨大腎という特徴が認められる。また、動脈瘤や梗塞の家族歴のある患者や新規の又は重い頭痛、他の中枢神経系症状や徴候のあるADPKDの患者にMRAが推奨される。

【病気の進行のモニタリング】血清Cr濃度の測定は必須だが、若い患者では鈍い指標。血清Crが基準よりかなり上昇の場合、機能している実質の50%以上が破壊されている。GFRは腎拡大の進行を除き、数十年間正常範囲内を示す。超音波、MRI、CTは腎容積を見積もるのに有効である。腎容積はあらゆる年齢で、腎障害の2次的な進行度合いとリスクを予測できる。成人の多発性嚢胞腎の連合容積は1000mlを超える。2つの腎は通常対照的に一定割合で大きくなり、連合腎容積が1500mlを超えるのはGFRの低下と連合することが多い。

【治療】嚢胞の形成や病気の進行を遅らせるためのランダム試験で示される最新治療はない為、患者の年齢や徴候、症状に合わせた治療が推奨される。

1 高血圧、左室肥大：成人で血圧130/80mmHgを超える患者、小児で性別、年齢の標準を超える患者が対象。

腎機能保護に優れるACE阻害薬とARBsが優先される。食塩制限、ACE阻害薬、ARBsで降圧できなかった場合、利尿薬に変更。(最初にサイアザイドを用い、効果がなければループ利尿薬に変更。)

2 血尿：ベッドで横になる、鎮痛薬、1日に尿量が2~3 L増加するのに十分な水和が推奨されており、血尿は2~3日の間に顕微鏡レベルまで下がる。低用量アスピリンを含む抗凝固薬は重症の血尿歴のある患者で強い徴候がない場合は避けるべき。全ての患者に腹部の外傷が起きるようなスポーツは避けるように忠告するべき。

③尿路感染：尿排出(1500ml/日)と溶質排出(900mOsm/日)が平均値の患者において、起床時間中に消耗する約3000mlの水は血清AVPレベルを約1/2に薄める。この分泌液の量は結石のある患者に広く推奨されるが、注意深く処方しなければならない。低ナトリウム血症は低塩分食や利尿薬を飲んでいる患者にとって重要であり、注意深いNa濃度の測定が必要。