

- JJ. Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 703-709.
39. Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, Hempson SJ, Grantham JJ, Calvet JP. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 40419-40430.
 40. Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 102-108.
 41. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1323-1326.
 42. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Epstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 206-216.
 43. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, Glockner J, Holmes DR 3rd, Rossetti S, Harris PC, LaRusso NF, Torres VE. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1052-1061.
 44. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenti P. Reducing polycystic liver volume in ADPKD : effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 783-789.
 45. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, Flask CA, Novick AC, Goldfarb DA, Kramer-Zucker A, Walz G, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 5466-5471.
 46. Walz G. Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) : is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1752-1757.
 47. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenti P, Fasolini G, Cafaro M, Ondei P, Rubis N, Diadei O, Gherardi G, Prandini S, Panozo A, Bravo RF, Carminati S, De Leon FR, Gaspari F, Cortinovis M, Motterlini N, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Remuzzi G. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1031-1040.
 48. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, Rentsch KM, Spanaus KS, Senn O, Kristanto P, Scheffel H, Weishaupt D, Wüthrich RP. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 820-829.
 49. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gschaidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 830-840.
 50. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Igarashi P, Somlo S, Crews CM. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1659-1662.
 51. Gattone VH 2nd, Chen NX, Sindors RM, Seifert MF, Duan D, Martin D, Henley C, Moe SM. Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1527-1532.
 52. Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP, Calvet JP, Li R. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2008 ; 14 : 863-868.
 53. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010 ; 44 : 56-61.
 54. Yamaguchi T, Valli VE, Philbrick D, Holub B, Yoshida K, Takahashi H. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids on kidney morphology and the fatty acid composition of phospholipids and triglycerides from mice with polycystic kidney disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990 ; 69 : 335-351.
 55. Higashihara E, Nutahara K, Horie S, Muto S, Hosoya T, Hanaoka K, Tuchiya K, Kamura K, Takaichi K, Ubara Y, Itomura M, Hamazaki T. The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2847-2852.
 56. Sankaran D, Bankovic-Calic N, Ogborn MR, Crow G, Aukema HM. Selective COX-2 inhibition markedly slows disease progression and attenuates altered prostanoid production in Han : SPRD-cy rats with inherited kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F821-830.
 57. Muto S, Aiba A, Saito Y, Nakao K, Nakamura K, Tomita K, Kitamura T, Kurabayashi M, Nagai R, Higashihara E, Harris PC, Katsuki M, Horie S. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1731-1742.
 58. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2220-2227.
 59. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1140-1150.
 60. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney

- disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2723-2729.
61. Aukema HM, Housini I. Dietary soy protein effects on disease and IGF-1 in male and female Han : SPRD-cy rats. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 52-61.
 62. Hansson L, Kaarlander LE, Lundgren W, Peterson LE. Hypertension in polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 1974 ; 8 : 203-205.
 63. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, Manco-Johnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 1177-1180.
 64. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U. S. population. *Am J Hypertens* 2004 ; 17 : 1029-1034.
 65. 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 : c18-23.
 66. 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 ; 24 : 1113-1116.
 67. 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.
 68. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1888-1893.
 69. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease : Insights from the CRISP and HALT studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1197-1204.
 70. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, Miskulin DC, Rahbari Oskoui F, Masoumi A, Hogan MC, Winklhofer FT, Braun W, Thompson PA, Meyers CM, Kelleher C, Schrier RW. The HALT polycystic kidney disease trials : design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 102-109.
 71. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, King BF Jr, Wetzel LH, Kenney PJ, Brummer ME, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP ; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease : the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 64-69.
 72. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 269-276.
 73. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 88-95.
 74. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 20-40.
 75. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1 : Overall management results. *J Neurosurg* 1990 ; 73 : 18-36.
 76. Gieteling EW, Rinkel GJ. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 2003 ; 250 : 418-423.
 77. Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease—to screen, to clip, to coil? *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2319-2322.
 78. Chauveau D, Pirson Y, Le Moine A, Franco D, Belghiti J, Grunfeld JP. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Nephrol* 1997 ; 26 : 265-289.
 79. Vega C, Kwoon JV, Lavine SD. Intracranial aneurysms : current evidence and clinical practice. *Am Fam Physician* 2002 ; 15 : 601-608.
 80. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, Gabow PA. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies : a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1023-1028.
 81. Gibbs GF, Huston J 3rd, Qian Q, Kubly V, Harris PC, Brown RD Jr, Torres VE. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1621-1627.
 82. Alam A, Perrone RD. Managing cyst infections in ADPKD : an old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1154-1155.
 83. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grünfeld JP, Knebelmann B, Fakhouri F. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1183-1189.
 84. Desouza RM, Prachalias A, Srinivasan P, O'Doherty M, Olsburgh J. Differentiation between infection in kidney and liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease : use of PET-CT in diagnosis and to guide management. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 1942-1945.
 85. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyt O, Hassoun Z. Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease.

- Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 916-922.
86. Suwabe T, Ubara Y, Higa Y, Nakanishi S, Sogawa Y, Nomura K, Nishimura H, Hoshino J, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Nakamura M, Tomikawa S, Hara S, Takaichi K. Infected hepatic and renal cysts : differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : c157-163.
 87. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007 ; 14 : 1287-1301.
 88. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol* 1992 ; 147 : 329-332.
 89. Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 838-844.
 90. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 318-325.
 91. Levine E, Grantham JJ. Calcified renal stones and cyst calcifications in autosomal dominant polycystic kidney disease : clinical and CT study in 84 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992 ; 159 : 77-81.
 92. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, Torres VE, LeRoy AJ, Gettman MT. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2010 ; 183 : 183-187.
 93. Ng CS, Yost A, Stroom SB. Nephrolithiasis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease : contemporary urological management. *J Urol* 2000 ; 163 : 726-729.
 94. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 332-342.
 95. Torra R, Nicolau C, Badenas C, Navarro S, Pérez L, Estivill X, Darnell A. Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1997 ; 47 : 19-22.
 96. Schievink WI, Huston J 3rd, Torres VE, Marsh WR. Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 1004-1007.
 97. Belet U, Danaci M, Sarikaya S, Odabaş F, Utaş C, Tokgöz B, Sezer T, Turgut T, Erdoğan N, Akpolat T. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology* 2002 ; 60 : 138-141.
 98. Stamm ER, Townsend RR, Johnson AM, Garg K, Manco-Johnson M, Gabow PA. Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 120-124.
 99. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 221-228.
 100. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, Lampainen E, Laakso M, Hartikainen J. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 1208-1216.
 101. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, Delmez J, Koehler R. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1980 ; 92 : 202-204.
 102. Lederman ED, McCoy G, Conti DJ, Lee EC. Diverticulitis and polycystic kidney disease. *Am Surg* 2000 ; 66 : 200-203.
 103. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 863-868.
 104. Kumar S, Fan SL, Raftery MJ, Yaqoob MM. Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 946-951.
 105. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 615-617.
 106. Ishikawa I, Chikamoto E, Nakamura M, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T. High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 321-326.
 107. Danaci M, Akpolat T, Baştemir M, Sarikaya S, Akan H, Selçuk MB, Cengiz K. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2825-2828.
 108. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, Fujisawa M, Gohji K, Arakawa S, Kato H, Kobayashi S, Isojima S, Kamidono S. Assisted reproduction for infertile patients with 9+0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 110-113.
 109. Vora N, Perrone R, Bianchi DW. Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 307-318.
 110. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 520-525.
 111. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Bryant JI. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 566-570.
 112. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, Albouze G, Fournier P, Vischer U, Droz D, Noël LH, Grunfeld JP. Chronic kidney disease and pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1986 ; 15 : 103-141.
 113. Ubara Y, Katori H, Tagami T, Tanaka T, Yokota M, Matsusita 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.
114. Ubara Y, Tagami T, Sawa N, Katori H, Yokota M, Takemoto F, Inoue S, Kuzuhara K, Hara S, Yamada A. Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 571-579.
 115. Harley JD, Shen FH, Carter SJ. Transcatheter infarction of a polycystic kidney for control of recurrent hemorrhage. *Am J Roentgenology* 1980 ; 134 : 818-820.
 116. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, Nomura K, Nakanishi S, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 744-752.
 117. Park HC, Kim CW, Ro H, Moon JY, Oh KH, Kim Y, Lee JS, Yin YH, Jae HJ, Chung JW, Ahn C, Hwang YH. Transcatheter arterial embolization therapy for a massive polycystic liver in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Korean Med Sci* 2009 ; 24 : 57-61.
 118. Sakuhara Y, Kato F, Abo D, Hasegawa Y, Shimizu T, Terae S, Shirato H. Transcatheter arterial embolization with absolute ethanol injection for enlarged polycystic kidneys after failed metallic coil embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008 ; 19 : 267-271.
 119. Newman KD, Torres VE, Rakela J, Nagorney DM. Treatment of highly symptomatic polycystic liver disease. Preliminary experience with a combined hepatic resection-fenestration procedure. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 30-37.
 120. Schnellendorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease : a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 112-118.
 121. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, Gunson B, Koshiba T, Fourneau I, Mayer D, Buckels J, Mirza D, Roskams T, Elias E, Nevens F, Fevery J, McMaster P. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 238-245.
 122. Everson GT, Taylor MRG, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology* 2004 ; 40 : 774-782.
 123. Mekeel KL, Moss AA, Reddy KS, Douglas DD, Vargas HE, Carey EJ, Byrne TJ, Harrison ME, Rakela J, Mulligan DC. Living donor liver transplantation in polycystic liver disease. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 680-683.
 124. Kramer A, Sausville J, Haririan A, Bartlett S, Cooper M, Phelan M. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease : the University of Maryland experience. *J Urol* 2009 ; 181 : 724-728.
 125. King BF, Reed JE, Bergstralh EJ, Sheedy PF 2nd, Torres VE. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst, and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1505-1511.
 126. Lee YR, Lee KB. Reliability of magnetic resonance imaging for measuring the volumetric indices in autosomal-dominant polycystic kidney disease : correlation with hypertension and renal function. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 103 : c173-180.
 127. Sandford RN. The diversity of PKD1 alleles : implications for disease pathogenesis and genetic counseling. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 765-767.

II. ARPKD 診療指針

1. 診療のポイント

- 常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD) において超音波画像所見が最も簡便で診断に有用である。
- ARPKD の嚢胞は嚢胞というより拡張が主であり、びまん性に存在するためぼこぼことした低エコー像ではなく、全体に高エコー輝度になるのが特徴的であり、診断にはこの認識が重要である。
- 胎児超音波画像により ARPKD が疑われれば、出生後の管理を念頭に置いて、NICU への入室が遅滞なく行えるように手配する。
- 大部分の ARPKD 患者は新生児期に症候を示すが、乳児期およびそれ以降、腎の腫大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。

2. 疾患概念と定義

ARPKD は、*PKHD1* 遺伝子変異により、新生児期から腎集合管の拡張による両側腎臓の腫大と胆管の異形成、ならびに門脈周囲の線維化を含む肝臓の異常を認める遺伝性嚢胞性腎疾患である。遺伝形式は常染色体劣性型である。

3. 診断

1. 一般的な診断方法

実際的には超音波画像所見が最も簡便で診断に有用である。嚢胞は通常小さく 2 mm 未満で、microcyst と呼ばれる。嚢胞というより拡張が主であり、びまん性に存在するためぼこぼことした低エコー像ではなく、全体に高エコー輝度になるのが特徴的であり、診断する際にはこの認識が重要である。肉眼で確認できるものは macrocyst と呼ぶが、直径 2 cm 以下が多い。表 1 に ARPKD における典型的な腎超音波所見を示す。一部に ADPKD 様の腎嚢胞を示す症例もみられる²⁾。

典型的超音波画像所見と同胞の本疾患既往があれば診断は確定的である。

両親の近親婚も重要であるが、わが国では近親婚の頻度は少なく、複合ヘテロ変異による症例の存在もある。

両親に腎嚢胞が存在しないことも重要な確認事項であ

表 1 ARPKD における典型的な腎超音波画像

パターン 1 : 著明な腎拡大 全体のエコー輝度上昇 皮質髄質境界が消失 中心エコーの消失 直径 2 cm 以下の嚢胞が見られる。
パターン 2 : 著明な腎拡大 主に髄質のエコー輝度上昇 直径 2 cm 以下の嚢胞が見られる。
パターン 3 : 中等度の腎拡大 髄質に局限したエコー輝度上昇 嚢胞は見られない。
年長児においては、嚢胞の髄質局在(すなわち、エコー輝度上昇)が著明である(パターン 2 と 3)。

る。ただし ADPKD の腎嚢胞が遅れて出現する場合もあり、両親の年齢が 30 歳以降においてこの情報の意義が高まる²⁾。

2. 除外診断を要する場合

腎に多発性に嚢胞を認める疾患は多数存在し、そのいずれもが鑑別診断となる²⁾。

3. 遺伝子診断

原因遺伝子が同定されており、理論的には遺伝子診断は可能である。ただし、時間と費用の負担が大きいためや商用化されていないことなどから、わが国ではほとんど行われていない。

出生前診断：患者家系においては連鎖解析やハプロタイプ解析に基づく間接的な遺伝子診断は可能である。商用化されていないためわが国ではほとんど行われていない。

4. 診断基準

国際的によく使用されている診断基準の邦訳を表 2 に示す²⁾。1995 年に日本腎臓学会が示した ARPKD の診断基準もほぼ同じ内容である。

5. Genotype

コラム

【ARPKD 原因遺伝子 (*PKHD1*) の変異と発症機序】

1) ARPKD 原因遺伝子

染色体 6p21.1-p12 に存在する *PKHD1* (polycystic kidney and hepatic disease1) である。多彩な臨床像にもかかわらず単一遺伝子が原因であることが連鎖解析により示されている²⁾。その遺伝子産物はフィブロシス

表 2 ARPKD の診断基準

- 1 に加えて 2 の 1 項目以上を認める場合に ARPKD と診断する。
1. 皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見
 2. a) 両親に腎嚢胞を認めない, 特に 30 歳以上の場合
b) 臨床所見, 生化学検査, 画像検査などにより確認される肝線維症
c) Ductal plate の異常を示す肝臓病理所見
d) 病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在
e) 両親の近親婚

チン(fibrocystin)またはポリダクチン(polyductin)と呼ばれ, 細胞膜を 1 回貫通するレセプター様蛋白と推定される^{2,15,16)}。

2) PKHD1 の遺伝子変異

これまでにミスセンス, ナンセンス, 欠失・挿入・重複(フレームシフト), スプライスサイト併せて 300 以上が同定されている。変異は遺伝子全体に散らばっており, いわゆるホットスポットはない。遺伝子変異の部位よりも遺伝子変異の種類と臨床像との間に相関がみられる。両親から受け継いだ 2 つの遺伝子変異のうち, 両方とも蛋白合成が途中で途切れるタイプの遺伝子変異(ナンセンス変異)を有する場合は, ほぼ例外なく胎児期や新生児期に生命の危機に瀕する重症を示す。一方, 新生児期を乗り切る症例では, 少なくとも片方の遺伝子変異がミスセンス変異である場合が多い。しかし, ミスセンス変異の一部はナンセンス変異と同様の重症例を引き起こす^{3,4,17~19)}。

3) 発症機序

PKHD1 変異が ARPKD を引き起こす発症機序の詳細は不明である。近年, PKD 遺伝子産物の局在が調べられ PKD1, PKD2, ARPKD の 3 つのヒト PKD の原因遺伝子蛋白が一次繊毛(primary cilia)とその関連構造物に参与していることが明らかにされ, ARPKD と ADPKD に共通の病態生理の理論的根拠となっている。しかしながら, これらの遺伝子産物の局在は一次繊毛関連のみでなく, 細胞-細胞間あるいは細胞-基質間, さらに小胞体にも存在し, 一次繊毛関連機能異常のみでは PKD の病態は説明できない^{20,21)}。したがって, PKD の病態の解釈としては, PKD 関連遺伝子群の変異により, 一次繊毛も含め, 広い意味で細胞が外界の情報を感知するセンサーの破綻をきたし, そのために引き起こされる細胞病理により疾患が発症すると

考えられる。腎では特異的上皮細胞異常, すなわち異常な上皮細胞増殖(過形成), 分泌, 細胞外基質の変化が引き起こされ腎嚢胞を形成する。肝では肝内胆管上皮の増殖能の亢進がみられ, ductal plate malformation と呼ばれる特徴的な発生過程の異常を示し, 肝内門脈血管周囲の線維化が進行する。

4. 疫学

ARPKD の頻度: 10,000~40,000 人に 1 人である^{2~5)}。PKHD1 遺伝子変異の頻度は約 1/70 と報告されている⁴⁾。

5. 臨床的特徴, 病理など

1. 遺伝について

遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり性別に関係ない。

PKHD1 変異遺伝子と正常遺伝子を持っている両親(ヘテロ接合体)から, 両者の変異遺伝子を受け継ぐと発症する。同胞が本疾患であった場合, 次子が本疾患である確率は 1/4 である。

両親から PKHD1 変異遺伝子と正常遺伝子を受け継いだ場合には, 両親と同じように発症せず保因者になる。ARPKD の家系において, 罹患していない子が変異遺伝子の保因者である確率は 2/3 である。

2. 臨床的特徴・管理の実際

ARPKD の徴候が超音波検査で妊娠第 2 期に明らかになることもあるが, 通常は胎生第 30 週までは明らかでない。

大部分の ARPKD 患者は新生児期に症候を示す。肺の低形成を伴う児はしばしば出生直後に死亡する(Potter 症候群)。胎児超音波画像により ARPKD が疑われれば, 出生後の管理を念頭に置いて, NICU への入室が遅滞なく行えるように手配する。人工換気を含む文字通りの集中治療を要する。

腎機能が廃絶している場合は両腎摘とともに腹膜透析カテーテルを挿入し, 腹膜透析を施行する。腹膜透析がうまく行えない場合, 血液透析も選択せざるをえない。

一方, 乳児期およびそれ以降, 腎の拡大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。腎機能障害が軽度であっても大部分の症例に尿濃縮能の障害があり, 脱水に注意が必要である²⁾。

ARPKD の臨床所見に関するこれまでの文献のまとめを表 3 に示す^{6~11)}。

表 3 ARPKD の臨床所見

	Guay-Woodford	Capisonda	Zerres	Kaariainen	Gagnadoux	Roy
観察期間(年)	1990~2002(12)	1990~2000(10)	1987~1993(6)	1974~1983(9)	1962~1986(24)	1950~1993(43)
患者数	166	31	115	73	33	52
診断年齢(%)						
出生前	46	32	10	—	—	—
<1カ月	27	23	41	72	33	—
1~12カ月	11	19	23	6	55(1~18カ月)	85
>1年	16	26	26	22	12(6~11年)	5
低ナトリウム血症	26%	10%	6%	33%	NA	NA
発達遅延	24% <2 SD	—	25% <2 SD	6% <2.5 SD	18% <4 SD	NA
腎機能	42%GFR <3%年齢相当	51%GFR <80 mL/min/ 1.73 m ²	72%GFR <3%年齢相当	82%GFR <90 mL/min/ 1.73 m ²	42%GFR <80 mL/min/ 1.73 m ²	—
末期腎不全(%)	13	16	10	—	21	33
高血圧(%)	65	55	70	61	76	60
門脈圧亢進(%)	15	37	46	11	39	23
生存率(%)						
1年	79	87	94(M), 82(F)	19	91	NA
>3年	75(5年)	80(9年)	94(M), 79(F) (3年)	—	—	—
乳児死亡	8(1カ月以降)	13	9	22	9	26

NA : not available, SD : standard deviation, M : 男児, F : 女児

3. 病理

ARPKD においては、集合管の拡張と、胆管の異形成と門脈周囲の線維化を含む種々の程度の肝の異常をその特徴とする²⁾。集合管上皮細胞は過形成を示し、異形成はない。胎生早期に一過性に近位尿管に嚢胞を認めるが、生後は確認できなくなる¹²⁾。

6. 合併症とその対策

1. 高血圧

高血圧は乳児およびそれ以降の小児期にしばしばみられ、唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ、最終的にはほとんどすべての小児患者に認められる²⁾。高血圧を積極的に治療しなければ心肥大、うっ血性心疾患へ進行しうる。

2. 先天性肝線維症

先天性肝線維症が存在し、拡張した肝内胆管が嚢胞様に見えるが、ADPKDに見られる肝嚢胞は認めない。この認識が重要である。生命予後の改善と腎不全管理の進歩により、先天性肝線維症に伴う門脈圧亢進症が問題となる症例が増加している。食道静脈瘤、肝脾腫などの徴候に注意が

必要で、食道静脈瘤破裂、脾機能亢進症により血小板減少、貧血、白血球減少をきたす。超音波による観察が非侵襲的で有用である。明らかな肝徴候を示す患者では、細菌性胆管炎が致命的になりうる合併症の一つであり、生後数週の患児の報告もある²⁾。肝線維症の管理は関連専門医師と連携をとりながらの管理が望ましい。

3. 肺低形成

種々の程度の肺低形成を伴い、そのため最重症ではしばしば出生直後に死亡する(Potter 症候群)。

7. 治療

1. 根本的治療

疾患特異的治療は確立されておらず、個々の症例に応じた支持・対症療法が中心となる。小児、特に乳幼児の末期腎不全管理が必要となることが多く、根本的治療はしばしば困難である。

2. 進行を抑制する治療

1) 降圧療法

ADPKD と同様に高血圧の治療が重要で、ACEI や ARB の効果が期待できるが、小児、特に新生児・乳児・幼児に

おける安全性は確立しておらず、リスクとのバランスを考慮したうえで使用する。Ca拮抗薬も降圧効果が期待でき必要に応じて使用する。PKDの基本病態に細胞内Caイオン濃度低下があるが²⁾、今のところCa拮抗薬と疾患進行との関与は明らかでない。

2) 飲水の励行

ADPKDの指針に記載されている通り、病態的には有効と考えられるが、腎不全が存在する小児では実施しにくい。

3. 合併症に対する特殊治療

1) 腎移植

末期腎不全の症例では、可能であれば早期の腎移植が望ましい。

2) 肝移植

必要により肝移植が適応となる。

8. 予 後

重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能であることが明らかになっている。

海外では生後1カ月間生存した症例について、生後1年の腎生存率が86%、15年で67%と報告されている¹¹⁾。1990年以降に出生した153例における解析では、生後1カ月間の死亡率が最も高く、全死亡症例36例中21例(58%)がこの期間に死亡している⁶⁾。生後早期の乳児における疾患管理の改善と末期腎不全治療の進歩により、さらに今後、予後が改善されることが期待される^{13,14)}。

予後判定基準: 明らかな判定基準はない。ただ新生児期人工換気の施行、診断年齢、慢性腎障害が死亡の予後規定因子であったと報告されている。門脈圧亢進症のハザード比は大きく重要な予後規定因子と考えられるが、有意ではなかったとの報告がある。その原因として門脈圧亢進症を呈した症例が少なかったためと考察されている⁶⁾。

9. 遺伝相談

ARPKDの診断が確定あるいは推定される場合、遺伝相談の対象となる。

10. 今後の課題

1) まずはわが国におけるARPKD実態の把握が重要であり、日本腎臓学会のレジストリーが推進されることが期待される。

2) ARPKDの動物モデルには自然発症の優れたものが多く、それらを用いた病態解析の基礎的研究は、ARPKDだけでなくADPKDの病態解明にも有用である。

文 献

1. 日本腎臓学会. 常染色体劣性遺伝多発性嚢胞腎. 腎臓病学の診断アプローチ. 1995:92.
2. Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) Pediatric Nephrology, 6th ed, Heidelberg: Springer, 2009; 849-887.
3. Zerres K, Mucher G, Becker J, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. Am J Med Genet 1998; 76: 137-144.
4. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mütcher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. J Mol Med 1998; 76: 303-309.
5. Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000; 20: 837-855.
6. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. Pediatrics 2003; 111: 1072-1080.
7. Capisona R, Phan V, Traubici J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: clinical course and outcome, a single center experience. Pediatr Nephrol 2003; 18: 119-126.
8. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, Schärer K. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. Acta Paediatr 1996; 85: 437-445.
9. Kaariainen H, Jaaskelainen J, Kivisaari L, Koskimies O, Norio R. Dominant and recessive polycystic kidney disease in children: classification by intravenous pyelography, ultrasound, and computed tomography. Pediatr Radiol 1998; 18: 45-50.
10. Gagnadoux MF, Habib R, Levy M, Brunelle F, Broyer M. Cystic renal diseases in children. Adv Nephrol Necker Hosp 1989; 18: 33-57.
11. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. Pediatr Nephrol 1997; 11: 302-306.
12. Nakanishi K, Sweeney WE Jr, Zerres K, Guay-Woodford LM, Avner ED. Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 760-763.
13. Munding M, Al-Uzri A, Gralnek D, Riden D. Prenatally diagnosed autosomal recessive polycystic kidney disease: initial postnatal management. Urology 1999; 54: 1097.
14. Jamil B, McMahon LP, Savige JA, Wang YY, Walker RG. A study of long-term morbidity associated with autosomal recessive

- sive polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 205-209.
15. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milliner DS, Torres VE, Harris PC. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 259-269.
 16. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, Bergmann C, Senderek J, Esquivel E, Zeltner R, Rudnik-Schöneborn S, Mrug M, Sweeney W, Avner ED, Zerres K, Guay-Woodford LM, Somlo S, Germino GG. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1305-1317.
 17. Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Kirfel J, Furu L, Onuchic LF, Rossetti S, Harris PC, Somlo S, Guay-Woodford L, Germino GG, Moser M, Büttner R, Zerres K. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004 ; 23 : 453-463.
 18. Bergmann C, Kupper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2005 ; 25 : 225-231.
 19. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C, Bourillon A, Gubler MC, Bouvier R, Pascaud O, Elion J, Grandchamp B, Michel-Calemard L, Missy P, Zaccaria I, Le Nagard H, Gerard B, Loirat C ; Société Française de Foetopathologie, Barbet J, Beaufrère AM, Berchel C, Bessières B, Boudjemaa S, Buenerd A, Carles D, Clemenson A, Dechelotte P, Devisme L, Dijoud F, Espérandieu O, Fallet C, Gonzalès M, Hillion Y, Jacob B, Joubert M, Kermanach P, Lallemand A, Laquerrière A, Laurent N, Liprandi A, Loeuillet L, Loget P, Martinovic J, Ménez F, Narcy F, Roux JJ, Rouleau-Dubois C, Sinico M, Tantau J, Wann AR. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 350-358.
 20. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of disease : autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 40-55.
 21. Sweeney WE Jr, Avner ED. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Cell Tissue Res* 2006 ; 326 : 671-685.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

資 料

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究

市民公開講座

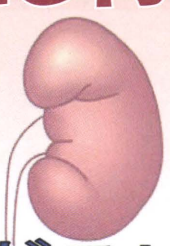


腎臓病と上手に付き合うために

定員150

参加費
無料

平成23年
1月22日(土) 栄ガスビル 5階ホール 14:30~17:00
(開場14:00)



14:30-14:35

開会挨拶／総合司会 松尾 清一 先生 (名古屋大学 腎臓内科学 教授)

14:35-15:05

1. IgA腎

川村 哲也 先生
(東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 准教授)

15:05-15:35

2. 難治性ネフロー

今井 圓裕 先生
(名古屋大学 腎臓内科学 特任准教授)

15:35-16:05

3. 多発性嚢胞

望月 俊雄 先生
(東京女子医科大学 腎臓内科 講師)

16:05-16:35

4. 急速進行性糸球体腎

山縣 邦弘 先生
(筑波大学大学院人間総合科学研究科
腎臓病態医学分野 教授)

16:35-17:00

Q & A

先着順:事前のお申込みは不要で

お問い合わせ先

MSDカスタマーサポートセンター

0120-024-964

※携帯電話及びPHS可
月曜日から金曜日 9時から18時まで(祝日・当社休日を除く)

共催 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究班

MSD MSD株式会社

後援 日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKDI)



※市民公開講座にご参加される際の交通費等はご自身のご負担になりますので 宜しく願い致します。

