

with enlarged livers, the procedure is recommended.

**CQ 14. Is peritoneal dialysis recommended for patients with ADPKD?**

**Recommended Grade: C1**

Peritoneal dialysis is recommended for patients with ADPKD.

**[Summary]**

Peritoneal dialysis is not considered appropriate or suitable in ADPKD patients because of the limited peritoneal space due to enlarged kidneys. However, according to the recent European Renal Best Practice Guidelines, initiation of dialysis with peritoneal dialysis should not be considered a contraindication. Which of the two modalities, hemodialysis or peritoneal dialysis, is better for patients' long survival? Although there have been several studies concerning this question that examined different populations and situations of dialysis patients, there is no definite conclusion or consensus on this matter. The dialysis modalities, hemodialysis or peritoneal dialysis, should be decided by patients themselves according to the suitability of the modality for the patients.

**CQ 15. Is unilateral or bilateral nephrectomy recommended during ADPKD kidney transplantation?**

**Recommendation Grade: C1**

If native kidney enlargement seems sufficiently massive to jeopardize accommodation of the donor kidney, unilateral or bilateral nephrectomy is recommended.

**[Summary]**

Renal transplantation for ADPKD patients proceeds routinely as it does for other patients, including incorporation of immunosuppressive therapy. Posttransplant survival is more favorable for ADPKD than for other ESRD patients. However, patients should be monitored postoperatively for possible complications such as thromboembolism, hyperlipidemia, postoperative diabetes onset, and hypertension. Careful screening is required to ensure that any kidney from a living donor is free of ADPKD. If the patient has a cerebral aneurysm, treatment is preferable prior to renal transplantation. If native kidney enlargement seems sufficiently massive to jeopardize accommodation of the donor kidney, unilateral (or rarely, bilateral) nephrectomy is recommended. However, there is no professional consensus on issues such as nephrectomy timing (simultaneous or heterochronic), scope (unilateral or bilateral), or method (open or laparoscopic).

**5. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Disease concept/definition (etiology and pathophysiological mechanism)**

ARPKD is a hereditary cystic kidney disease and inherited as an autosomal recessive trait. It is characterized by cystic dilation of renal collecting ducts and varying degrees of hepatic abnormalities consisting of biliary dysgenesis, and periportal fibrosis and bile duct proliferation in the liver. Generally, the hepatic lesion in ARPKD is clinically called congenital hepatic fibrosis if it presents alone, and is associated with the histological feature called ductal plate malformation. ARPKD is caused by mutations in *PKHD1*, located on chromosome 6p21.1-p12, and linkage analysis indicates that this disorder involves a single defective gene despite the wide variability in clinical presentation. It is found that causative gene proteins in three human PKDs (PKD1, PKD2, and ARPKD) are associated with

primary cilia and the related structures, and it is inferred that structural abnormality and dysfunction of the primary cilia cause disease, and it is a theoretical rationale for the common pathophysiological mechanism of ARPKD and ADPKD.

#### **6. ARPKD: Diagnosis (symptomatology, symptom, and examination finding)**

Renal ultrasonographic findings and a sibling with a history of ARPKD are important for the diagnosis of ARPKD. Cysts are usually small, and have mainly diffuse dilatations rather than a round shape. Renal ultrasonography demonstrates markedly enlarged echogenic kidneys, not a hubble-bubble low-echogenic appearance, and this recognition is important for diagnosis. Sonographic features of ARPKD may manifest in the second trimester but usually are not apparent until after 30 weeks' gestation. Many diseases present with kidney cysts, all of which can be differential diagnoses. Among hereditary cystic kidney diseases, ADPKD is an important differential diagnosis. Occasionally, even in ARPKD, dilatation of the collecting ducts is not detected and macrocysts are present, which is a feature to notice. In advanced cases of ARPKD, it is sometimes difficult to morphologically distinguish ARPKD from ADPKD. Although ARPKD presents in infancy in most patients, a subset presents later in childhood and even adulthood, with abdominal distension related to renal enlargement or splenohepatomegaly.

#### **7. ARPKD: Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and treatment outcome)**

The incidence of ARPKD is inferred to be 1 case per 10,000–40,000 births. Prognosis is difficult to assess, although now it becomes clear that survival of all but the most severely affected neonates who demonstrate pulmonary hypoplasia is possible. It is expected that the prognosis will be improved in the future through improvement in the treatment of end-stage renal failure and disease management in infants early after birth.

#### **8. ARPKD: Prenatal diagnosis**

In ARPKD, considering that patients often show severe clinical features early after birth, the prenatal diagnosis is useful in disease management. Prenatal diagnosis involves fetal ultrasonography and MRI, and there is no doubt of the clinical significance of performing these diagnostic imaging methods when required in present conditions of perinatal medical care. However, the precision of imaging techniques such as ultrasonography is low, and cysts of ARPKD are usually inapparent until 30 weeks' gestation. Prenatal diagnosis of ARPKD by genetic analysis is established technically, and its enforcement is considered when a sibling is diagnosed with ARPKD. However, the request for a genetic examination from an overseas laboratory as an option may be subjected to genetic counseling because the enforcement of prenatal genetic diagnosis in Japan is difficult.

#### **9. ARPKD: Treatment and management of complications (treatment of disease including adjunct therapy, supportive therapy, and prophylaxis)**

**CQ 16. Is peritoneal dialysis recommended for the improvement of the vital prognosis and quality of life (QOL) of patients with ARPKD?**

**Recommendation Grade: C1**

Peritoneal dialysis may be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD.

**[Summary]**

Peritoneal dialysis is considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD. End-stage renal failure is often seen in ARPKD, and a replacement therapy for the kidney is required for those cases. Generally, hemodialysis is often unsuitable for children, and peritoneal dialysis is recommended when there are no special circumstances. It is a consensus that peritoneal dialysis is recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD considering the present conditions in the medical care of renal failure.

**CQ 17. Is solitary or simultaneous transplantation of the liver and kidney recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD?**

**Recommendation Grade: C1**

Solitary or simultaneous transplantation of the liver and the kidney may be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD. However, its adaptation should be decided carefully according to individual cases.

**[Summary]**

Although solitary or simultaneous transplantation of the liver and the kidney should be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD, its adaptation should be decided carefully according to individual cases. In ARPKD, because patients often show severe renal failure early after birth, a replacement therapy for the kidney is required. Generally, the best replacement therapy method for the kidney in children is thought to be renal transplantation, and its early enforcement is recommended. When the management of portal hypertension or recurrent bacterial cholangitis is difficult in the case of liver disorder in ARPKD patients, liver transplantation is considered. Although solitary or simultaneous transplantation of the liver and kidney should be considered for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD considering the present conditions of transplantation medical care, its enforcement does not necessarily result in the improvement of vital prognosis and QOL in each case.

**CQ 18. Is antihypertensive therapy recommended for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD?**

**Recommendation Grade: C1**

Antihypertensive therapy improves the vital prognosis of patients with ARPKD.

**[Summary]**

Antihypertensive therapy improves the vital prognosis of patients with ARPKD. Therefore, it may be considered a management option for ARPKD. Hypertension is often found in infants and subsequent childhood in ARPKD, and it can be the only symptom. Hypertension is also seen in patients with normal renal function and is manifested in almost all children with ARPKD. If hypertension is not treated effectively, hypercardia or congestive heart disorder may occur. The pathogenesis of hypertension in ARPKD is unknown. It is a consensus that antihypertensive therapy should be considered for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD.

## References

### I. Disease concept and definition of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

1. Grantham JJ. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1477–85.
2. Reed B, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 50–6.
3. Grantham JJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 889–96.
4. Mekahli D, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 2275–82.

### II. Diagnosis of ADPKD: Symptoms and laboratory findings

#### 1. Algorithm

1. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010;30:356–65.
2. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1108–14.
3. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:140–52.
4. Gabow PA. *N Engl J Med* 1993;329:332–42.

#### 2. Diagnostic criteria

1. Grantham JJ. *N Engl J Med* 2008;359:1477–85.
2. Ravine D, et al. *Am J Kidney Dis* 1993;22:803–7.
3. McHugh K, et al. *Radiology* 1991;178:383–5.
4. Nascimento AB, et al. *Radiology* 2001;221:628–32.
5. Belibi FA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:6–8.
6. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010;30:356–65.
7. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:140–52.
8. Chapman AB, et al. *Semin Nephrol* 2011;31:237–44.
9. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1108–14.

#### 3. Comparison of diagnostic criteria between Japan and other countries

1. Ravine D, et al. *Am J Kidney Dis* 1993;22:803–7.
2. Ravine D, et al. *Lancet* 1994;343:824–7.
3. Pei Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205–12.
4. Bear JC, et al. *Am J Med Genet* 1984;18:45–53.
5. Belibi FA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:6–8.
6. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010;30:356–65.
7. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:140–52.
8. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1108–14.
9. Harris PC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3013–9.

#### 4. Testing

1. Matsuo S, et al. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–92.

2. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1108–14.

#### 5. Diagnostic imaging

1. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010;30:356–65.
2. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:140–52.
3. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1108–14.
4. Cadnapaphornchai MA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:820–9.
5. Nascimento AB, et al. *Radiology* 2001;221:628–32.
6. Wolyniec W, et al. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:767–73.
7. Bae KT, et al. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:614–9.
8. Grantham JJ. *N Engl J Med* 2008;359:1477–85.
9. Grantham JJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:148–57.
10. Grantham JJ, et al. *N Engl J Med* 2006;354:2122–30.
11. Ramunni A, et al. *Hypertens Res* 2004;27:221–5.
12. Kondo A, et al. *Int J Urol* 2001;8:95–8.
13. King BF, et al. *Kidney Int* 2003;64:2214–21.
14. Pirson Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:269–76.
15. Vega C, et al. *Am Fam Physician* 2002;15:601–8.
16. Satoh T. *No Shinkei Geka*.2002;30:487–93. (Japanese)
17. Gieteling EW, et al. *J Neurol* 2003;250:418–23.
18. Ross JS, et al. *Am J Neuroradiol* 1990;11:449–55.
19. Johnson AM, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1560–7.
20. Gabow PA, et al. *Kidney Int* 1992;41:1311–9.
21. Torra R, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2142–51.
22. Bear JC, et al. *Am J Med Genet* 1984;18:45–53.

#### 6. Differential diagnosis

1. Barua M, et al. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 356–65.
2. Pei Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1108–14.
3. Wolyniec W, et al. *Pol Arch Med Wewn* 2008 ; 118 : 767–73.
4. Brook-Carter PT, et al. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 328–32.
5. Sampson J, et al. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 843–51.
6. Fick GM, et al. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1863–70.
7. Hoevenaren IA, et al. *Liver Int* 2008 ; 28 : 264–70.
8. Li A, et al. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 691–703.
9. Davila S, et al. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 575–7.
10. Drenth JP, et al. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 345–7.
11. Pei Y, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 140–52.

12. Calvet JP. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1205–11.
13. Torres VE, et al. Lancet 2007 ; 369 : 1287–301.

#### 7. Genetic diagnosis

1. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell 1994;77:881–94.

2. Mochizuki T, et al. Science 1996;272:1339–42.
3. Harris P, et al. Nature Rev Nephrol 2010;6:197–206.
4. Huang E, et al. Transplantation 2009;87:133–7.
5. Brun M, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:55–61.

#### 8. Diagnostic imaging for infants and young adults

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 1192–6.
2. Schrier RW, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 1023–8.

#### 9. Initial symptoms

1. Grantham JJ. N Engl J Med 2008;359:1477–85.
2. Hogan MC, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17:e1–16.
3. Bajwa ZH, et al. Kidney Int 2004;66:1561–9.
4. Gabow PA, et al. Am J Kidney Dis 1992;20:140–3.
5. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997;8:1560–7.
6. Ubara Y, et al. Am J Kidney Dis 1999;34:926–31.

#### 10. Renal symptoms

1. Gabow PA. N Engl J Med 1993 ; 329 : 332–42.
2. Bajwa ZH, et al. Kidney Int 2004 ; 66 : 1561–9.
3. Elzinga LW, et al. J Am Soc Nephrol 1992 ; 2 : 1219–26.
4. Elzinga LW, et al. Am J Kidney Dis 1993 ; 22 : 532–7.
5. Contreras G, et al. J Am Soc Nephrol 1995 ; 6 : 1354–9.
6. Seeman T, et al. Physiol Res 2004 ; 53 : 629–34.
7. Torres VE. Kidney Int 2005 ; 68 : 2405–18.
8. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 148–57.
9. Torres VE, et al. Kidney Int 2009 ; 76 : 149–68.
10. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1560–7.
11. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2122–30.
12. Gabow PA, et al. Kidney Int 1992 ; 41 : 1311–9.
13. Peters DJ, et al. Lancet 2001 ; 358 : 1439–44.
14. Fick-Brosnahan GM, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 1127–34.
15. Rossetti S, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1374–80.
16. Tokiwa S, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 539–45.

17. Higashihara E, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 622–8.

#### III. ADPKD: Epidemiology and prognosis (prevalence, incidence, renal prognosis, and vital prognosis)

1. Higashihara E, et al. Nephron 1998;80:421–7.
2. Davies F, et al. Q J Med 1991;79:477–85.
3. de Almeida E, et al. Kidney Int 2001;59:2374.
4. Higashihara E, et al. All of polycystic kidney disease. Inter Medica, Tokyo, Japan. 2006;16–21. (Japanese)
5. Iglesias CG, et al. Am J Kidney Dis 1983;2:630–9.
6. Flick GM, et al. J Am Soc Nephrol 1995;5:2048–56.
4. Higashihara E, et al. All of polycystic kidney disease. Inter Medica, Tokyo, Japan. 2006;225–232. (Japanese)
8. Perrone RD, et al. Am J Kidney Dis 2001;38:777–84.

#### IV. ADPKD: Treatment and management of complications

##### 1. Treatment to control the development of ADPKD

##### 1) Antihypertensive treatment

**CQ 1. Is antihypertensive treatment recommended as a means of slowing the deterioration of renal function in patients with ADPKD complicated with hypertension?**

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:820–9. (Level 2)
2. Schrier RW, et al. Kidney Int 2003;63:678–85. (Level 2)
3. Jafar TH, et al. Kidney Int 2005;67:265–71. (Level 1)
4. Maschio G, et al. N Engl J Med 1996;334:939–45. (Level 2)
5. van Dijk MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2314–20. (Level 2)
6. Ecker T, et al. Am J Kidney Dis 2000;35:427–32. (Level 2)
7. Schrier R, et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:1733–9. (Level 2)
8. Kanno Y, et al. QJM 1996;89:65–70. (Level 4)
9. Nutahara K, et al. Nephron Clin Pract 2005;99:c18–23. (Level 2)
10. Mitobe M, et al. Clin Exp Nephrol 2010;14:573–7. (Level 4)
11. Zeltner R, et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:573–9. (Level 2)
12. Ecker T, et al. Am J Nephrol 2001;21:98–103. (Level 3)

13. Sarnak MJ, et al. *Ann Intern Med* 2005;142:342–51. (Level 2)

**2) Increased water intake**

**CQ 2. Does increased water intake have a beneficial effect in ADPKD patients?**

1. Wang X, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102–8. (Level 4)
2. Nagao S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2220–7. (Level 4)
3. Gabow PA, et al. *Kidney Int* 1989;35:675–80. (Level 3)
4. Zittema D, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:906–13. (Level 3)
5. Ho TA, et al. *Kidney Int* 2012;82:1121–9. (Level 3)
6. Torres VE, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140–50. (Level 6)
7. Barash I, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:693–7. (Level 4)
8. Wang CJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:192–7. (Level 4)

**3) Dietary protein restriction**

**CQ 3. Should we recommend dietary protein restriction to inhibit progression of renal dysfunction in patients with ADPKD?**

1. Locatelli F, et al. *Lancet* 1991;337:1299–304. (Level 2)
2. Choukroun G, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1634–42. (Level 4)
3. Klahr S, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2037–47. (Level 2)
4. Levey AS, et al. *Am J Kidney Dis* 2006;48:879–88. (Level 2)
5. Oldrizzi L, et al. *Kidney Int* 1985;27:553–7. (Level 3)
6. Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD001892. (Level 1)

1)

**4) Tolvaptan**

**CQ 4. Is tolvaptan recommended for treatment of ADPKD?**

1. Torres VE, et al. *N Engl J Med* 2012;367:2407–18. (Level 2)
2. Higashihara E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;2499–507. (Level 3)
3. Irazabal MV, et al. *Kidney Int* 2011;80:295–301. (Level 4)

**5) Aspiration of renal cysts**

**CQ 5. Aspiration of renal cysts in patients with ADPKD**

1. Skolarikos A, et al. *BJU Int* 2012;110:170–8. (Level 4)
2. Millar MB, et al. *J Endourol* 2013;27:528–34. (Level 4)
3. Higashihara E, et al. *J Urol* 1992;147:1482–4. (Level 4)
4. Bennett WM, et al. *J Urol* 1987;137:620–2. (Level 4)

5. Uemasu J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:843–6. (Level 4)

6. Kim SH, et al. *Korean J Radiol* 2009;10:377–83. (Level 4)

7. Lee YR, et al. *Korean J Radiol* 2003;4:239–42. (Level 4)

8. Chapman AB, et al. *Am J Kidney Dis* 1990;16:252–5. (Level 5)

9. Gupta S, et al. *Acta Radiol* 2000;41:280–4. (Level 4)

10. Fleming TW, et al. *J Urol* 1998;159:44–7. (Level 4)

**2) Complications and their managements**

**1) Cerebral aneurysm and subarachnoid hemorrhage**

**CQ 6: Does screening of intracranial aneurysms improve the prognosis of ADPKD patients?**

1. Chauveau D, et al. *Kidney Int* 1994;45:1140–6. (Level 4)
2. Schievink WI, et al. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88–95. (Level 4)
3. Vlak MH, et al. *Lancet Neurol* 2011;10:626–36. (Level 4)
4. Irazabal MV, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1274–85. (Level 4)
5. Xu HW, et al. *Stroke* 2011;42:204–6. (Level 4)
6. Gieteling EW, et al. *J Neurol* 2006;250:418–23. (Level 4)
7. Morita A, et al. *N Engl J Med* 2012;366:2474–82. (Level 4)

**CQ 7. Is treatment recommended for cerebral aneurysms detected during screening?**

1. Rinkel GJ. *J Neuroradiol* 2008;35:99–103. (Level 6)
2. Hughes PD, et al. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:163–70. (Level 6)

**2) Cyst infection**

**CQ 8. Are newer quinolones recommended for the treatment of cyst infection in ADPKD?**

1. Alam A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1154–5. (Level 6)
2. Sallée M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1183–9. (Level 4)
3. Suwabe T, et al. *Nephron Clin Pract* 2009;112:157–63. (Level 4)
4. Schwab SJ, et al. *Am J Med* 1987;82:714–18. (Level 4)
5. Muther RS, et al. *Kidney Int* 1981;20:519–22. (Level 5)
6. Bennet WM, et al. *Am J Kidney Dis* 1985;6:400–4. (Level 5)
7. Schwab SJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1983;3:63–6. (Level 5)
8. Elzinga LW, et al. *Kidney Int* 1987;32:884–8. (Level 5)
9. Elzinga LW, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:844–7.

(Level 5)

10. Telenti A, et al. *Mayo Clin Proc* 1990;65:933–42. (Level 5)
11. Rossi SJ, et al. *Ann Pharmacother* 1993;27:38–9. (Level 5)
12. Hiyama L, et al. *Am J Kidney Dis* 2006;47:E9–13. (Level 5)

### 3) Cystic hemorrhage/hematuria

**CQ 9. Should we recommend tranexamic acid in the treatment of cystic hemorrhage in ADPKD?**

1. Johnson AM, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1560–7. (Level 4)
2. Peces R, et al. *Nefrologia* 2012;32:160–5. (Level 5)
3. Vujkovic B, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:589–91. (Level 5)
4. Alameel T, et al. *J Int Nephrol* 2011;203579. (Level 5)

### 4) Urolithiasis

**CQ 10. Are there any effective pharmacological preventive therapies for urolithiasis associated with ADPKD?**

1. Higashihara E, et al. *J Urol* 1992;147:329–32. (Level 4)
2. Grampsas SA, et al. *Am J Kidney Dis* 2000;36:53–7. (Level 4)
3. Nishiura JL, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:838–44. (Level 4)
4. Torres VE, et al. *Am J Kidney Dis* 1988;11:318–25. (Level 4)

### 5) Cardiac complications (including valvular disease)

**CQ 11. Is transthoracic echocardiography (TTE) for screening of valvular disease recommended to improve the mortality of ADPKD patients?**

1. Eceder T, et al. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:221–8. (Level 6)
2. Koren MJ, et al. *Ann Intern Med* 1991;114:345–52. (Level 3)
3. Gabow PA, et al. *Kidney Int* 1992;41:1311–9. (Level 4)
4. Chapman AB. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292–7. (Level 3)
5. Hossack KF, et al. *N Engl J Med* 1988;319:907–12. (Level 3)
6. Flack JM, et al. *Am Heart J* 1999;138:486–92. (Level 3)
7. Freed LA, et al. *N Engl J Med* 1999;341:1–7. (Level 3)
8. Avierinos JF, et al. *Circulation* 2002;106:1355–61. (Level 3)
9. Enriquez—Sarano M, et al. *N Engl J Med* 2005;352:875–83. (Level 4)
10. Bonow RO, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1—e148. (Level 1)
11. Zoghbi WA, et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802. (Level 6)

12. Lumiaho A, et al. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1208–16. (Level 3)
13. Adeola T, et al. *J Natl Med Assoc* 2001;93:282–7. (Level 5)
14. Hadimeri H, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:837–41. (Level 5)
15. Eceder T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1113–6. (Level 4)

### 6) The specific treatment of complications

**CQ 12. Should ADPKD patients with ESRD undergo renal transarterial embolization to reduce enlarged kidneys?**

1. Harley JD, et al. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:818–20. (Level 5)
2. Hahn ST, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:422–4. (Level 5)
3. Ubara Y, et al. *Am J Kidney Dis* 1999;34:926–31. (Level 5)
4. Ubara Y, et al. *Am J Kidney Dis* 2002;39:571–9. (Level 5)
5. Sakuhara Y, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:267–71. (Level 5)
6. Rim H, et al. *Korean J Radiol* 2010;11:574–8. (Level 5)
7. Morishita H, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1631–3. (Level 5)
8. Mukai T, et al. *Acta Med Okayama* 2011;65:347–51. (Level 5)

**CQ 13. Should ADPKD patients with ESRD undergo hepatic transarterial embolization to reduce hepatomegaly?**

1. Ubara Y, et al. *Am J Kidney Dis* 2004;43:733–8. (Level 5)
2. Takei R, et al. *Am J Kidney Dis* 2007;49:744–52. (Level 5)
3. Park HC, et al. *J Korean Med Sci* 2009;24:57–61. (Level 5)
4. Wang MQ, et al. *Abdom Imaging* 2013;38:465–73. (Level 5)

### 3. The treatment of ESRD

#### 1) Peritoneal dialysis

**CQ 14. Is peritoneal dialysis recommended for patients with ADPKD?**

1. Covic A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1757–9. (Level 4)
2. Fenton SS, et al. *Am J Kidney Dis* 1997;30:334–42. (Level 3)
3. Schaubel DE, et al. *Perit Dial Int* 1998;18:478–84. (Level 3)
4. Collins AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1065–74. (Level 3)
5. Heaf JG, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:112–7. (Level 3)
6. Moist LM, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556–64. (Level 3)
7. Foley RN, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:267–76. (Level 3)
8. Vonesh EF, et al. *Kidney Int* 2004;66:2389–401. (Level 3)
9. Liem YS, et al. *Kidney Int* 2007;71:153–8. (Level 3)
10. Stack AG, et al. *Kidney Int* 2003;64:1071–9. (Level 3)

11. Ganesh SK, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:415–24. (Level 3)

### 3) Renal transplantation

#### **CQ 15. Is unilateral or bilateral nephrectomy recommended during ADPKD kidney transplantation?**

1. Jacquet A, et al. *Transpl Int* 2011;24:582–7. (Level 4)
2. Kramer A, et al. *J Urol* 2009;181:724–8. (Level 4)
3. Sulikowski T, et al. *Transplant Proc* 2009;41:177–80. (Level 4)
4. Hadimeri H, et al. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:1431–6. (Level 4)
5. Fuller TF, et al. *J Urol* 2005;174:2284–8. (Level 4)
6. Patel P, et al. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:391–5. (Level 4)
7. Cohen D, et al. *Prog Urol* 2008;18:642–9. (Level 4)
8. Yamamoto T, et al. *Transplantation* 2012;93:794–8. (Level 4)
9. Desai MR, et al. *BJU Int* 2008;101:94–7. (Level 4)
10. Gill IS, et al. *J Urol* 2001;165:1093–8. (Level 4)
11. Jenkins MA, et al. *Urology* 2002;59:32–6. (Level 4)
12. Dunn MD, et al. *Am J Kidney Dis* 2000;35:720–5. (Level 4)
13. Bendavid Y, et al. *Surg Endosc* 2004;18:751–4. (Level 4)

#### **V. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Disease concept/definition (etiology and pathophysiological mechanism)**

1. Ward CJ, et al. *Nat Genet* 2002;30:259–69.
2. Onuchic LF, et al. *Am J Hum Genet* 2002;70:1305–17.

#### **VI. ARPKD: Diagnosis (symptomatology, symptom, and examination findings)**

1. Guay–Woodford LM, et al. *Pediatrics* 2003;111:1072–80.
2. Capisonda R, et al. *Pediatr Nephrol* 2003;18:119–26.
3. Zerres K, et al. *Acta Paediatr* 1996;85:437–45.
4. Kääriäinen H, et al. *Pediatr Radiol* 1988;18:45–50.
5. Gagnadoux MF, et al. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1989;18:33–57.
6. Roy S, et al. *Pediatr Nephrol* 1997;11:302–6.

#### **VII. ARPKD: Epidemiology and prognosis (incidence, prevalence, and treatment outcome)**

1. Zerres K, et al. *Am J Med Genet* 1998;76:137–44.
2. Guay–Woodford LM, et al. *Pediatrics* 2003;111:1072–80.
3. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005;67:829–48.

##### 1. ARPKD: Prenatal diagnosis

1. Zerres K, et al. *Am J Med Genet* 1998;76:137–44.
2. Zerres K, et al. *Clin Genet* 2004;66:53–7.
3. Guay–Woodford LM, et al. *Am J Hum Genet* 1995;56:1101–7.
4. Gigarel N, et al. *Reprod Biomed Online* 2008;16:152–8.

##### 2. ARPKD: Treatment and management of complications (treatment of disease including adjunct therapy, supportive therapy, and prophylaxis)

#### **CQ 16. Is peritoneal dialysis recommended for the improvement of the vital prognosis and quality of life (QOL) of patients with ARPKD?**

1. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 829–48. (Level 5)
2. Beaunoyer M, et al. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 267–71. (Level 5)
3. Spechtenhauser B, et al. *Pediatr Transplant* 1999 ; 3 : 246–8. (Level 5)

#### **CQ 17. Is independent or simultaneous transplantation of the liver and kidney recommended for the improvement of the vital prognosis and QOL of patients with ARPKD?**

1. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005;67:829–48. (Level 5)
2. Beaunoyer M, et al. *Pediatr Transplant* 2007;11:267–71. (Level 5)
3. Spechtenhauser B, et al. *Pediatr Transplant* 1999;3:246–8. (Level 5)
4. Gunay-Aygun M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:972–84. (Level 5)
5. De Kerckhove L, et al. *Transpl Int* 2006;19:381–8. (Level 5)
6. Davis ID, et al. *Pediatr Transplant* 2003;7:364–9. (Level 5)
7. Khan K, et al. *Am J Transplant* 2002;2:360–5. (Level 5)

#### **CQ 18. Is antihypertensive therapy recommended for the improvement of the vital prognosis of patients with ARPKD?**

1. Bergmann C, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 829–48. (Level 5)
2. Loghman-Adham M, et al. *J Histochem Cytochem* 2005 ; 53 : 979–88. (Level 5)



## ネフローゼ症候群の新しい診断基準と定義

Diagnostic criteria and definition of nephrotic syndrome



今井 圓裕

Enyu IMAI

中山寺いまいクリニック，藤田保健衛生大学腎臓内科

◎ネフローゼ症候群は、3.5 g/day 以上の大量の蛋白尿とこれに伴う低アルブミン血症(3.0 g/dL)をきたす症候群と定義される。低アルブミン血症に伴う浮腫と、肝でのコレステロール産生亢進による高コレステロール血症を合併する。ネフローゼ症候群の治療効果判定基準は尿蛋白の減少量を基準として決定され、尿蛋白が0.3 g/day 未満を完全寛解と定義することが一般的である。わが国では尿蛋白が1 g/day になると予後が良好であることから、1 g/day 未満を不完全寛解Ⅰ型とする。不完全寛解Ⅱ型は1 g/day 以上3.5 g/day 未満とし、ネフローゼ症候群をきたす蛋白量3.5 g/day 以上を無効と定義する。ステロイドの有効性は4週で判断し、4週間で尿蛋白が1 g/day 未満に至らない場合はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と定義する。また、あらゆる治療を6カ月行っても不完全寛解Ⅰ型に至らない場合、難治性ネフローゼ症候群と定義する。ステロイドを減量、または中止すると再発する場合で、6カ月に2回以上再発する場合を頻回再発型ネフローゼ症候群とする。



Key word

ネフローゼ症候群，低アルブミン血症，ステロイド，蛋白尿

ネフローゼ症候群は、腎糸球体基底膜障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白とこれに伴う低アルブミン血症(低蛋白血症)および浮腫を特徴とする症候群である。欧米の成書において大量の尿蛋白の定義は3.5 g/day(3.5 g/gCr)以上の蛋白尿とすることが多いが、3 g/day とする考えもある。また、アルブミン尿2.0 g/day 以上とすることもある。

一定期間の大量のアルブミン尿の結果、血清アルブミン値および血清総蛋白が低下する。欧米ではネフローゼ症候群に合併する低アルブミン尿の定義は曖昧で統一されていない。わが国ではネフローゼ症候群の定義に低アルブミン血症は必須であり、血清アルブミン値3.0 g/dL 以下の血清アルブミン値、または血清総蛋白6.0 g/dL 以下の低蛋白値であることが必要条件である<sup>1)</sup>。

また、ネフローゼレベルの蛋白尿という場合には血清アルブミン値の低下や浮腫を問わず、3.5 g/day 以上の尿蛋白がある場合である。

### わが国におけるネフローゼ症候群の診断基準と定義

わが国のネフローゼ症候群の最初の診断基準は、40年以上前の1973年に厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班(上田 泰班長)によって定められた<sup>2)</sup>。必須条件として、①尿蛋白3.5 g/day 以上、②血清総蛋白6.0 g/day 以下(血清アルブミン3.0 g/dL 以下)を満たし、参考条件として、③高脂血症：コレステロール250 mg/dL 以上、④浮腫がみられる、と厳格に規定された。

その後35年間この定義が使用されてきたが、平成22年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿：3.5 g/day 以上が持続する。(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準じる)
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる
3. 浮腫
4. 脂質異常症(高 LDL-コレステロール血症)

注：1) 上記の尿蛋白量，低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。

2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが，重要な所見である。

3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。

4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

行性腎障害に関する調査研究班(松尾清一班長)によりネフローゼ症候群の診断基準が改定され，表 1 のように定められている<sup>1)</sup>。平成 26 年度に出版された『エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014』でもこの定義が使用されている<sup>3)</sup>。

新しいネフローゼ症候群の診断基準のおもな改訂点は，ネフローゼ症候群が慢性疾患であることを示すように 3.5 g/dL 以上の蛋白尿が持続することと明記したこと，随時尿においても診断することができるように尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準じるとしたことである。また，ネフローゼ症候群の本質は大量のアルブミン尿であることから，血清アルブミン値の 3.0 g/dL 以下への減少を優先し，血清総蛋白の 6.0 g/dL 以下への減少は参考条件としたことである。さらに，血清コレステロール値の上昇は二次的な結果であることから，低アルブミン尿による膠質浸透圧の減少により浮腫ができることを優先し，最後に脂質異常症(高 LDL-コレステロール血症)とした。

ネフローゼ症候群では血液凝固異常，免疫不全，易感染性などを生じることよく知られているが，定義や診断基準には反映されていない。

小児において，ネフローゼ症候群における尿蛋白は 4 mg/m<sup>2</sup>/hr，2 g/gCr，または 300 mg/dL 以上と定義される(表 2)<sup>4)</sup>。

表 2 小児ネフローゼ症候群の診断基準

1. ネフローゼ症候群：高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40 mg/hr/m <sup>2</sup> 以上)+低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)
2. ステロイド感受性ネフローゼ症候群：プレドニゾン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
3. 再発：寛解後尿蛋白 40 mg/hr/m <sup>2</sup> 以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dL 以上を 3 日間示すもの

### ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

1974 年に厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班で，ネフローゼ症候群に対する最初の治療効果判定基準が定められた<sup>5)</sup>。治療効果は，完全寛解，不完全寛解 I 型，不完全寛解 II 型，無効に分類された。

**完全寛解**：蛋白尿の消失，血清蛋白正常化，および他の諸症状の消失がみられるもの

**不完全寛解 I 型**：血清蛋白の正常化と臨床症状の消失が認められるが，尿蛋白が存続するもの

**不完全寛解 II 型**：臨床症状は好転するが，不完全寛解 I 型に該当しないもの

**無効**：治療にまったく反応しないもの

40 年以上前に，わが国でネフローゼ症候群の治療効果判定基準が定められたことは，諸外国に先んじたネフローゼ症候群に対する疾患対策を行う気概が感じられる。この治療効果判定基準には判定を行うための明確な数値基準が記載されていないことは残念であるが，おそらく当時はまだ十分なエビデンスがなく，まとめることが不可能であったのではないかと推測する。2002 年に腎臓学会から出された難治性ネフローゼ症候群の診療指針に，平成 10 年(1998)度厚生労働省進行性腎障害調査研究班(堺 秀人班長)によってまとめられた不完全寛解 I 型の定義としてコホート研究の結果から，1 g/day 以下の蛋白尿とすることが記載された。

平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班(松尾清一班長)で決められた，わが国の最新のネフローゼ症候群の治療効果判定基準を表 3 に示す<sup>1)</sup>。この研究班ではネフローゼ症候群の治療を開発するために，完全寛

表 3 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

治療効果の判定は、治療開始後1カ月、6カ月の尿蛋白定量で行う

- ・完全寛解：尿蛋白<0.3 g/day
- ・不完全寛解Ⅰ型：0.3 g/day≤尿蛋白<1.0 g/day
- ・不完全寛解Ⅱ型：1.0 g/day≤尿蛋白<3.5 g/day
- ・無効：尿蛋白≥3.5 g/day

注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は24時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。

2) 6カ月の時点で完全寛解、不完全寛解Ⅰ型の判定には原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。

3) 再発は完全寛解から尿蛋白1 g/day(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が2~3回持続する場合とする。

4) 欧米においては部分寛解(partial remission)として尿蛋白の50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

解、不完全寛解、無効を明確にすることが必要であるとの認識から表3に示すように数値にこだわった判定基準を作成した。また、判定は1日蓄尿に基づいて行うべきであるとの立場をとるが、随時尿でも判定できるように蓄尿できないときは完全寛解を0.3 g/gCr未満とすることを記載している。

海外においては、ネフローゼ症候群の治療効果判定に部分寛解という言葉を使用する。部分寛解は残存蛋白尿が3.5 g/day未満に減少するが、0.3 g/day以上の尿蛋白が持続する場合と初期の尿蛋白量が50%以上減少した場合の2つの定義がある<sup>6)</sup>。

### ネフローゼ症候群の治療反応による分類

現状では、ネフローゼ症候群の治療はステロイドが中心的な役割を果たす。したがって、治療反応性を定義するとき、ステロイドの使用に反応するかどうか、ステロイドによる治療から離脱できるかどうか重要なポイントとなる。ステロイドによる治療反応性に基づいた基準として、ステロイド依存性ネフローゼ症候群、頻回再発型ネフローゼ症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群などさまざまな分類がされてきた。また、さまざまな治療に対して、抵抗性を示すネフローゼ症候群を難治性ネフローゼ症候群と定義された。し

表 4 ネフローゼ症候群の治療効果による分類

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して1カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らない場合とする
- ・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を6カ月行っても完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らないものとする
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を2回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群：6カ月間に2回以上再発する場合とする
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬などで治療されている場合とする

かし、これらの治療反応による分類は使用する研究者によって異なり、かならずしも同じ意味をさしていなかった。また、2000年以降ネフローゼ症候群に対するあらたな治療薬が出現してきたため、治療反応による分類を改訂する必要も生じてきた。そこで、平成22年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班(松尾清一班長)では、これらの分類を整理して表4のように定義した<sup>1)</sup>。

### 今後の展望

ネフローゼ症候群の定義は、今後も変わることはないと思われる。副次的に疾患特異的なバイオマーカーが出てくると診断基準に追加される可能性がある。膜性腎症のホスホリパーゼA2受容体抗体、トロンボスポンジン抗体などが候補となるであろう。治療効果判定基準は治療法の進歩により変化する可能性がある。本特集、山本・丸山の稿を参照されたいが、微小変化型ネフローゼは4週以内に完全寛解することがほとんどであり、膜性腎症は発症後1年間の継続した治療後に寛解することもある。したがって、難治性ネフローゼ症候群の定義は病理型によって異なるとする考え方も出てきている。今後の研究の成果が期待される。

### 文献/URL

- 1) 松尾清一, 今井圓裕: ネフローゼ症候群診療指針完全版. 東京医学社, 2012.
- 2) 上田 泰: 総括研究報告 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和48年度研究業績. 1974.

pp.7-9.

- 3) 松尾清一, 木村健二郎: エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014.
- 4) 東條静夫: 治療・予後分科会まとめ厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和49年度研究業績, 1975, pp.88-89.
- 5) 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版, 日本小児腎臓病学会. [www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf](http://www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf)
- 6) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.*, **2**: 139-274, 2012.

\* \* \*

## 成人・高齢者におけるネフローゼ症候群の疫学

Epidemiology of nephrotic syndrome in adult and elderly Japanese



横山 仁

Hitoshi YOKOYAMA

金沢医科大学医学部腎臓内科学

◎わが国の高齢化率が上昇しつつあるなかで、成人ネフローゼ症候群の約4割を高齢者が占めている。若年では微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症を主体とする一次性疾患が主であり、20歳未満ではその約9割を占める。年齢が進むにつれて二次性疾患の比率が増加し、30歳代ではループス腎炎の比率が大きく、40歳代以後では糖尿病性腎症あるいは腎アミロイドーシスが増加する。高齢者ではIgA腎症を含む一次性疾患が61.9%を占めるが、とくに膜性腎症が36.5%であり、ついで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性疾患の比率が高くなる。高齢者においても一次性疾患の治療反応性は比較的良好であるが、75歳以後の治療反応性の遅延や感染症などの重篤な合併症を伴う。今後、高齢化に伴う難治性ネフローゼ症候群の克服が課題となる。このような疾病構造の変化に対応した調査・研究のための次世代コホートの構築が、日本腎臓学会において進められている。



Key word : ネフローゼ症候群, 高齢者, 膜性腎症, 微小変化型ネフローゼ症候群

わが国では65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2010年には23.0%を記録し、2030年には31.6%になると予測されている<sup>1)</sup>。一方、この高齢者増加に伴い、ネフローゼ症候群の疫学においても変化が生じている。2012年度の日本腎臓学会研修施設における一次性ネフローゼ症候群の発症は、約4,600~5,200例、うち難治性が約800~900例と推測されており、今後も高齢者の増加に伴いその増加が推測されている<sup>2)</sup>。

これまで高齢者ネフローゼ症候群についてのわが国の疫学報告は少数例に限られていたが、腎生検による組織診断とこれに基づく治療の有用性が示されてきた<sup>3-6)</sup>。しかし、その実態はいまだ不明な点が多かった。さらに、75~80歳以上の超(後期)高齢者の報告は限られた施設によるものであった<sup>7)</sup>。日本腎臓学会が2007年より開始した腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Regis-

try: J-RBR)<sup>8)</sup>と重点疾患を中心とする非腎生検例登録を加えた腎臓病総合レジストリー(Japan Kidney Disease Registry: J-KDR)<sup>9)</sup>を用いた、ネフローゼ症候群の臨床病理学的背景および予後が高齢者や一次性ネフローゼ症候群の約40%を占める膜性腎症を中心に調査された<sup>8-12)</sup>。これらの結果を踏まえ、わが国のネフローゼ症候群の実態について述べる。

### 腎臓病総合レジストリーからみた日本人におけるネフローゼ症候群

腎臓病総合レジストリーに2013年5月末までに登録された20,910例の臨床診断において、ネフローゼ症候群は4,648例(全体の23.0%)である(表1)。このコホートを用いて報告された成績を以下にまとめる。

最初の報告として、2007年より2010年までの

表 1 日本における臨床症候群の年齢層別分布<sup>14)</sup>

年齢層		ネフローゼ症候群	急速進行性腎炎症候群	急性腎炎症候群	慢性腎炎症候群	良性血尿症候群
<20	例数	764	19	49	1,463	120
	2,851 例	26.8%	0.7%	1.7%	51.3%	4.2%
20-64	例数	2,191	448	193	6,729	400
	13,030 例	16.8%	3.4%	1.5%	51.6%	3.1%
65<	例数	1,693	709	66	1,456	58
	5,029 例	33.7%	14.1%	1.3%	29.0%	1.2%
総計	例数	4,648	1,176	308	9,648	578
	20,910 例	23.0%	5.8%	1.5%	47.8%	2.9%

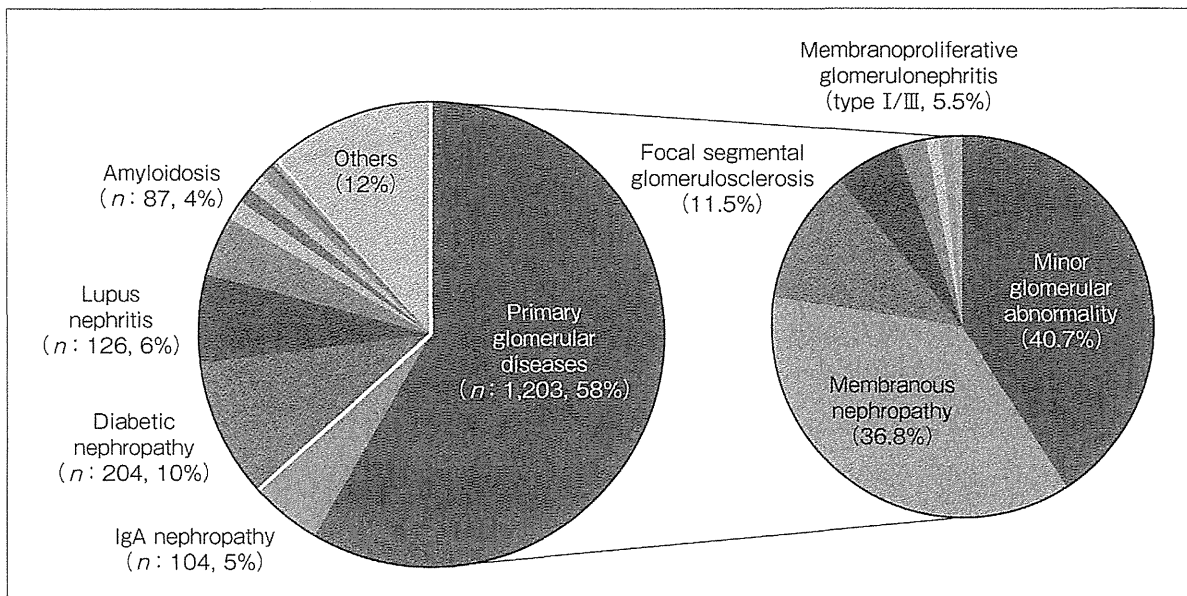


図 1 日本人におけるネフローゼ症候群の基礎疾患 (J-RBR2007-2010 ; 2,066例)<sup>10)</sup>

登録からネフローゼ症候群2,066例が抽出された。病理診断カテゴリーでは一次性1,203例(58.2%)、IgA腎症104例(5.0%)であり、いわゆる一次性がネフローゼ症候群全体の約2/3を占めている。この一次性ネフローゼ症候群の組織病型では微小変化型ネフローゼ症候群と膜性腎症がそれぞれ約4割を占めていた(図1)。さらに、一次性ネフローゼ症候群の年齢層別背景を10歳未満から90歳までの10歳ごとにみると、若年では微小変化型ネフローゼ症候群および巣状分節性糸球体硬化症が主であり、その年齢層の約9割を占めていたが、40歳以後でその割合は減少し、膜性腎症の占める割合が増加する(図2)<sup>10)</sup>。

さらに、高齢者(65歳以上)と非高齢成人(65歳未満)との比較検討が2007年より2011年までの登

録成人10,218例を対象に実施された<sup>11)</sup>。この調査では、臨床診断におけるネフローゼ症候群に加えて、2011年に改定されたあらたなネフローゼ症候群の定義<sup>13)</sup>：尿蛋白排泄量が3.5 g/day以上(未測定の場合は尿蛋白・クレアチニン比3.5 g/gCr以上)かつ血清アルブミン値3.0 g/dL以下あるいは血清総蛋白6.0 g/dL以下に基づいて、他の症候群として登録された症例も抽出された。年齢層別の一次性・二次性ネフローゼ症候群の疾患背景を年齢層別にみると、若年では微小変化型ネフローゼ症候群を主体とする一次性が主であり、40歳未満ではその77.0~67.4%を占めていた。一方、年齢が進むにつれて二次性の比率が増加するが、とくに30歳代では二次性、とくにループス腎炎の比率が大きく、この年代ではIgA腎症を含む一次性は

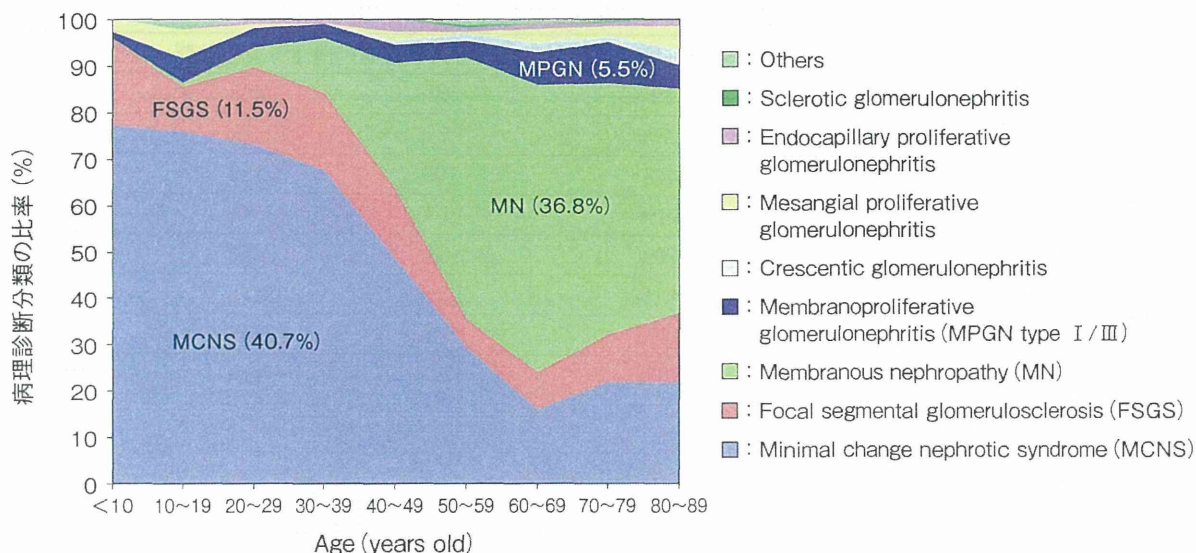


図 2 一次性ネフローゼ症候群の年齢層別病理診断分類の比率(J-RBR2007-2010; 2,066例)<sup>10)</sup>

約40%であった。さらに、40歳代以後では糖尿病性腎症あるいは腎アミロイドーシスが増加していた。なお、この検討では高齢者ネフローゼ症候群においてIgA腎症を含む一次性が61.9%であったが、糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と二次性難治性ネフローゼ症候群疾患の比率がより高くなっていることが示された<sup>11)</sup>。

ついで、2013年5月までに登録された20,913例における年齢層別〔20歳未満、20~65歳未満、65歳以上(高齢者)〕の疾病構成とその臨床指標の検討結果では、臨床診断におけるおもな臨床症候群の内訳は慢性腎炎症候群9,648例(47.8%)、ネフローゼ症候群4,648例(23.0%)、急速進行性腎炎症候群1,176例(5.8%)、良性血尿症候群578例(2.9%)、急性腎炎症候群308例(1.5%)であった。さらに、臨床症候群において若年者では慢性腎炎症候群1,463例(51.3%)とネフローゼ症候群764例(26.8%)が主体である一方、高齢者ではネフローゼ症候群1,693例(33.7%)と急速進行性腎炎症候群709例(14.1%)が半数を占めた。このように20歳未満と高齢者においてネフローゼ症候群がより重要であることが示された(表1)。さらに、成人一次性ネフローゼ症候群4,159例の病型は、膜性腎症1,441例(34.6%)、微小変化型ネフローゼ症候群1,234例(29.7%)、巣状分節性糸球体硬化症657例(15.8%)、膜性増殖性糸球体腎炎217例(6.1%)であった<sup>14)</sup>。

### 高齢者ネフローゼ症候群の病態：病型と臨床背景

ネフローゼ症候群の42.4%が高齢者であるとともに、高齢者例の36.3%、さらに超(後期)高齢者例の50.7%がネフローゼ症候群を理由に腎生検が実施されている。このように、高齢者は人口比率よりも高い頻度でネフローゼ症候群が発症していると推測された<sup>11)</sup>。

病理組織診断では、膜性腎症〔高齢者365例；31.5%、超(後期)高齢者45例；28.1%〕がもっとも頻度が高く、ついで微小変化型ネフローゼ症候群(146例；12.6%、19例；11.9%)、糖尿病性腎症(115例；9.9%、10例；6.3%)、アミロイド腎(88例；7.6%、19例；11.9%)、巣状分節性糸球体硬化症(68例；5.9%、12例；7.5%)、であった<sup>11)</sup>。これを65歳未満の成人と比較すると、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎I・III型とアミロイド腎が高齢者において高頻度であった。一方、微小変化型ネフローゼ症候群の頻度は、高齢者ネフローゼ症候群では低かった。IgA腎症についてみると、高齢者ではネフローゼ症候群での登録比率が9.2%へと増加していた。また、高齢者ネフローゼ症候群では微小変化型ネフローゼ症候群の頻度は低いが、治療においてステロイド治療の適応を考えるうえで重要な診断である。また、これまでの日本からの報告と同様に、年齢層が進むにつれて膜性腎症とアミロイド腎が増加することが示され

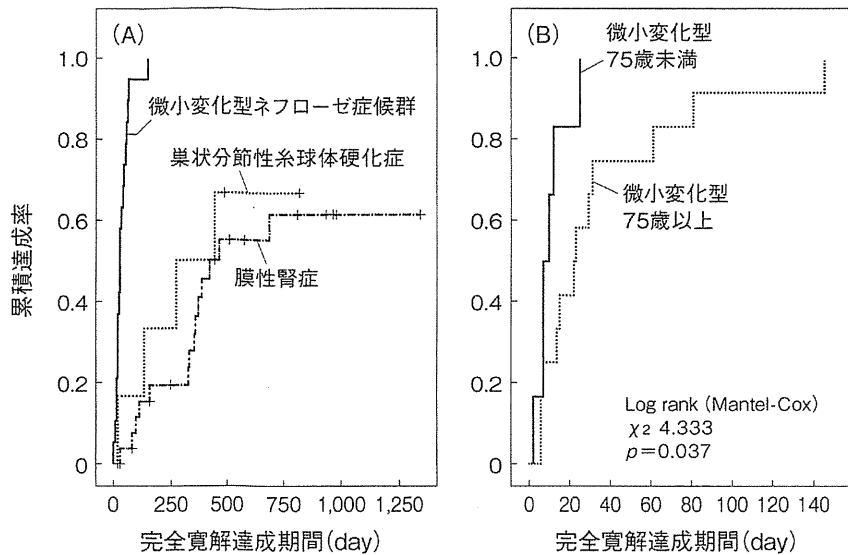


図 3 高齢者ネフローゼ症候群の病型別および年齢層別(75歳未満vs. 以上)の寛解率<sup>12)</sup>

表 2 高齢者ネフローゼ症候群の予後：主要3疾患の比較<sup>12)</sup>

腎生検時所見	MCNS	対象	MN	対象	FSGS	対象	合計
	19例	(人)	29例	(人)	6例	(人)	
年齢(歳)	77(65-86)	19	72(66-82)	29	77(70-81)	6	74(65-86)
男性(%)	8(42.1)	19	13(44.8)	29	4(66.7)	6	25(46.3)
不完全寛解Ⅱ型(尿蛋白<3.5)(%)	19(100.0)	19	27(93.1)	29	5(83.3)	6	51(94.4)
不完全寛解Ⅰ型(尿蛋白<1.0)(%)	19(100.0)	19	18(62.1)	29	5(83.3)	6	42(77.8)
完全寛解(尿蛋白<0.3)(%)	19(100.0)	19	16(55.2)	29	4(66.7)	6	39(72.2)
再発(尿蛋白≥1.0)(%)	9(47.4)	19	2(6.9)	29	0(0.0)	6	11(20.4)
Cr 1.5倍化あるいはESRD(%)	0(0.0)	19	5(7.2)	29	2(33.3)	6	7(13.0)
Cr 2倍化あるいはESRD(%)	0(0.0)	19	1(3.4)	29	0(0.0)	6	1(1.9)
ESRD(%)	0(0.0)	19	0(0.0)	29	0(0.0)	6	0(0.0)
死亡(%)	2(10.5)	19	0(0.0)	29	0(0.0)	6	2(3.7)
入院を必要とする感染症(%)	2(10.5)	19	2(6.9)	29	0(0.0)	6	4(7.4)
新規糖尿病に対して投薬加療の必要(%)	3(15.8)	19	5(7.2)	29	2(33.3)	6	10(18.5)
悪性腫瘍の診断(%)	1(5.3)	19	1(3.4)	29	0(0.0)	6	2(3.7)

た<sup>3-7)</sup>。

なお、前述した一次性ネフローゼ症候 4,159 例のそれぞれの病型において高齢者の占める割合は、膜性腎症 762 例(52.9%)、微小変化型ネフローゼ症候群 229 例(18.6%)、巣状分節性糸球体硬化症 159 例(24.2%)、膜性増殖性糸球体腎炎 100 例(46.1%)と膜性腎症と膜性増殖性糸球体腎炎における高齢者の占める割合が約半数と高率であることが確認された。また、非ネフローゼ症候群例を含めた解析では、いずれの病型においても高齢者

において尿蛋白の増加と低アルブミン血症が著明である一方、コレステロールの増加は非高齢成人と同等あるいは低値より栄養面からも考慮する必要性が示唆された<sup>14)</sup>。

## 成人一次性ネフローゼ症候群の予後

### 1. 成人難治性ネフローゼ症候群の

#### 予後に関する疫学調査

わが国における成人難治性ネフローゼ症候群の予後を示すもっとも信頼される調査として、2002



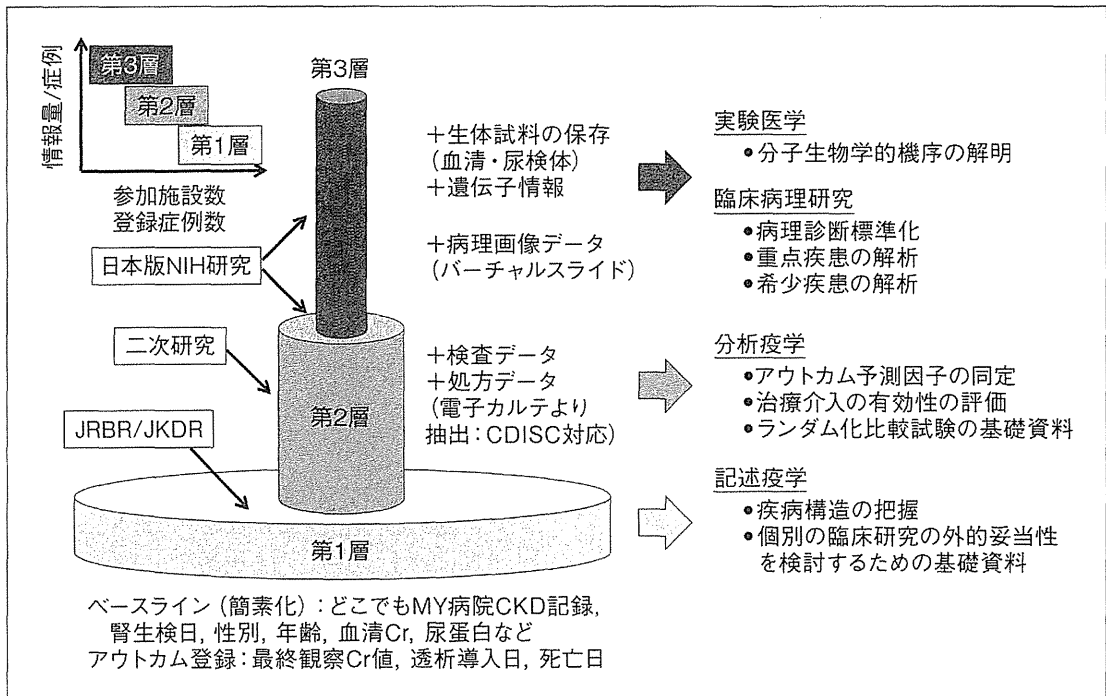


図 4 次世代コホート：研究目的に応じた疾患別多層構造コホートと臨床・疫学研究への応用(山本陵平先生より提供・改変)

年に報告された，昭和50年(1975)から平成5年(1993)に発症した膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率(末期腎不全に至らない割合)に関する全国85医療施設へのアンケート調査がある<sup>15)</sup>。この成績では膜性腎症1,008例の腎生存率(透析非導入率)は10年で89%，15年で80%，20年で59%とその長期予後は不良であった。また，巣状分節性糸球体硬化症278例の腎生存率(透析非導入率)は10年で85%，15年で60%，20年で33%と長期予後は膜性腎症よりも不良であった。さらに，治療反応性と予後との間に密接な関係があることも明らかにされた。すなわち，両疾患ともに治療後の不完全寛解Ⅱ型と無効例が予後不良であった。これより寛解導入を目標とした治療の重要であることが明らかとなった。さらに，2008年より厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業“進行性腎障害に関する調査研究”において，ネフローゼ症候群の予後に関する前方視調査が実施されており，その結果が期待されている<sup>16)</sup>。

## 2. 高齢者ネフローゼ症候群の予後：

### 後ろ向き調査結果より

2007～2010年に登録された65歳以上の高齢者

一次性ネフローゼ症候群61例の後ろ向き調査により，主要3疾患54例(膜性腎症29例，微小変化型ネフローゼ症候群19例，巣状分節性糸球体硬化症6例)についての解析結果が報告された<sup>12)</sup>。その予後は完全寛解39例(72.2%)，不完全寛解Ⅰ型42例(77.8%)と良好であった。とくに微小変化型ネフローゼ症候群では全例が完全寛解し，巣状分節性糸球体硬化症5例(83.3%)が不完全寛解Ⅰ型へと改善した(図3)。一方，75歳以上の後期高齢者における寛解までの期間の延長を認めるとともに，死亡2例(3.7%)，入院を必要とする感染症4例(7.4%)，新規糖尿病薬10例(18.5%)，悪性腫瘍2例(3.7%)を認めた(図3，表2)<sup>12)</sup>。

## 日本人ネフローゼ症候群における疫学研究の今後

日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの解析から，わが国における難治性疾患を主体とするネフローゼ症候群の実態が明らかとなった。現在，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)“難治性腎疾患に関する調査研究”と，日本腎臓学会において一次性ネフローゼ症候群の前方視調査および疫学・臨床

研究のための次世代レジストリー構築が進行している(図4)。今後、わが国のネフローゼ症候群のさらなる病態解明、早期発見・診断と予後改善を念頭においた疫学研究が期待される。

謝辞：ここで引用した腎臓病総合レジストリーの構築と登録にご協力いただきました施設と先生方に厚く御礼申し上げます。また、これらの研究は日本腎臓学会腎疾患総合レジストリー腎病理診断標準化委員会および厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業“難治性腎障害に関する調査研究”の支援を受けたことを付記して深謝いたします。

#### 文献/URL

- 1) 平成 22 年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況, 高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2011/gaiyou/pdf/1s1s.pdf>
- 2) 渡辺 毅・他：厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患等克服研究事業(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(H23-難治—一般—033), 平成 25 年度総括・分担研究報告書(研究代表者, 松尾清一), 2014, pp.68-81.
- 3) Sato, H. et al. : *Tokoku J. Exp. Med.*, **53** : 259-264, 1987.
- 4) 大園恵幸・他：日本腎臓学会誌, **36** : 44-50, 1994.
- 5) Komatsuda, A. et al. : *Intern. Med.*, **32** : 377-381, 1993.
- 6) Uezono, S. et al. : *Ren. Fail.*, **28** : 549-555, 2006.
- 7) Omokawa, A. et al. : *Clin. Nephrol.*, **77** : 461-467, 2012.
- 8) Sugiyama, H. et al. : *Clin. Exp. Nephrol.*, **15** : 493-503, 2011.
- 9) Sugiyama, H. et al. : *Clin. Exp. Nephrol.*, **17** : 155-173, 2013.
- 10) Yokoyama, H. et al. : *Clin. Exp. Nephrol.*, **16** : 557-563, 2012.
- 11) Yokoyama, H. et al. : *Clin. Exp. Nephrol.*, **16** : 903-920, 2012.
- 12) Yokoyama, H. et al. : *Clin. Exp. Nephrol.*, 18 Sep 2014. DOI 10.1007/s10157-014-1022-x
- 13) 松尾清一・他：日本腎臓学会誌, **53** : 136-141, 2011.
- 14) 横山 仁・他：厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患等克服研究事業(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(H23-難治—一般—033), 平成 25 年度総括・分担研究報告書(研究代表者, 松尾清一), 2014, pp.58-67.
- 15) 堺 秀人・他：日本腎臓学会誌, **44** : 751-761, 2002.
- 16) 丸山彰一・他：厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患等克服研究事業(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(H23-難治—一般—033), 平成 25 年度総括・分担研究報告書(研究代表者, 松尾清一), 2014, pp.35-51.

\* \* \*

# 一次性ネフローゼ症候群の治療の現状と課題

Practice patterns in primary nephrotic syndrome in Japan



山本陵平(写真) 丸山彰一

Ryohei YAMAMOTO<sup>1</sup> and Shoichi MARUYAMA<sup>2</sup>

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学<sup>1</sup>,  
名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科<sup>2</sup>

◎日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)は、日本における一次性ネフローゼ症候群に対する診療パターンの実態とその腎予後や生命予後などのさまざまなアウトカムの発症頻度を明らかにすることを目的とした、追跡期間5年間の前向きコホート研究である。微小変化型ネフローゼ症候群(162例)、膜性腎症(158例)を中心とした一次性ネフローゼ症候群396例が登録され、現在免疫抑制療法などの治療介入および死亡、末期腎不全などのアウトカムの発症を追跡中である。微小変化型ネフローゼ症候群および膜性腎症に対する免疫抑制療法には、明らかな地域差が存在していた。とくに静注メチルプレドニゾロンの処方率の地域差が大きく、その適応にコンセンサスがまだ形成されていない実情が明らかである。疫学研究であるJNSCSは今後解決すべき数多くのリサーチクエストを提案している。



Key  
Word

微小変化型ネフローゼ症候群, 膜性腎症, 巣状分節性糸球体硬化症, 免疫抑制療法

一次性ネフローゼ症候群を対象とした診療ガイドラインとして、2012年にKidney Disease Improving Global Outcome(KDIGO)から“KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis”(以下、KDIGOガイドライン)が発表され、昨年厚生労働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から「ネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」が発表された。「ネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」は、おもにランダム化比較試験によって得られた知見に基づいて作成されたKDIGOガイドラインを意識しながら、日本人を対象とした観察研究などの研究報告を反映させ、わが国の実臨床にみあったガイドラインとして作成された。いずれのガイドラインにおいても、いまだ十分な量のエビデンスが存在しないため、一次性ネフローゼ症候群に対して強く推奨できる治療介入はほとんど存在しない。換言すれば、現在実臨床で行わ

れている治療の多くはその有効性を今後明らかにしなければならない。

本稿では、現在日本において進行中の一次性ネフローゼ症候群を対象としたコホート研究である日本ネフローゼ症候群コホート研究(Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study: JNSCS)から、近年日本において実際に行われている一次性ネフローゼ症候群の治療、とくに初回治療の現状を明らかにし、今後解決すべき課題を提示したい。

## 日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS)

JNSCSは、日本における一次性ネフローゼ症候群に対する診療パターンの実態とその腎予後や生命予後などのさまざまなアウトカムの発症頻度を明らかにすることを目的とした追跡期間5年間の前向きコホート研究である。2008～2010年に全国57施設(表1)において、腎生検によって一次性ネ

表 1 JNSCS参加施設 (57施設)

(1) 北海道・東北地方 (5 施設)	岐阜県立多治見病院
北海道大学	江南厚生病院
東北大学	春日井市民病院
仙台社会保険病院	増子記念病院
山形大学	大垣市民病院
福島県立医科大学	中部ろうさい病院
(2) 関東地方 (8 施設)	海南病院
筑波大学	(4) 近畿地方 (10 施設)
埼玉医科大学	大阪大学
埼玉医科大学総合医療センター	大阪市立大学
群馬大学	神戸大学
東京女子医科大学	奈良県立医科大学
順天堂大学	和歌山県立医科大学
帝京大学	甲南病院
聖マリアンナ医科大学	大阪府立急性期・総合医療センター
(3) 中部地方 (22 施設)	市立豊中病院
新潟大学	田附興風会医学研究所北野病院
金沢医療センター	市立四日市病院
金沢医科大学	(5) 中国・四国地方 (6 施設)
金沢大学	川崎医科大学
浜松医科大学	岡山大学
藤田保健衛生大学	島根大学
名古屋大学	香川大学
名古屋第一赤十字病院	徳島大学
名古屋第二赤十字病院	高知大学
静岡県立総合病院	(6) 九州地方 (6 施設)
半田市立半田病院	九州大学
安城更生病院	福岡東医療センター
一宮市民病院	久留米大学
掛川市立総合病院	福岡大学
袋井市民病院	長崎大学
	宮崎大学

フローゼ症候群と診断された症例 396 例が登録された。初回腎生検時の診断は、微小変化型ネフローゼ症候群 165 例 (41.6%)、膜性腎症 (39.9%)、巣状分節性糸球体硬化症 38 例 (9.6%)、IgA 腎症 (3.8%)、膜性増殖性糸球体腎炎 9 例 (2.3%)、メサンギウム増殖性糸球体腎炎 7 例 (1.8%)、半月体形成性糸球体腎炎 2 例 (0.5%)、管内増殖性糸球体腎炎 2 例 (0.5%)、である。JNSCS 登録症例 396 例のうち、359 例 (90.7%) において免疫抑制療法が施行されている。5 年間の追跡期間中に測定されるアウトカムは、尿蛋白予後、腎機能予後、生命予後およびおもに免疫抑制療法に伴う合併症である (表 2)。現在、登録データのクリーニング作業が完了した追跡期間早期において尿蛋白予後を中心とした短期予後に関する解析が進められている。以下、JNSCS 登録症例のうち、とくに登録症例が

多い微小変化型ネフローゼ症候群と膜性腎症に対する免疫抑制療法の現状を示す (投稿準備中)。

### 微小変化型ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法 (表 3)

JNSCS に登録された微小変化型ネフローゼ症候群 165 例のうち、162 例に免疫抑制療法が施行された。表 3 は免疫抑制療法開始後 1 カ月以内に再発した 1 例と欠損値を有する 1 例を除外した 160 例において、免疫抑制療法開始後 1 カ月以内に投与されたステロイド・免疫抑制薬である。プレドニゾロンの併用薬として比較的投与頻度が高い薬剤が静注メチルプレドニゾロンとシクロスポリンであり、それ以外の免疫抑制薬はほとんど投与されていない。二剤とも地域差が認められるが、より顕著なのは静注メチルプレドニゾロンで