

多発性嚢胞腎ワーキンググループ

責任研究分担者

武藤 智 順天堂大学・遺伝子疾患先端情報学科・特任教授

研究分担者

望月俊雄 東京女子医科大学・多発性嚢胞腎病態研究部門・特任教授

研究協力者

石川英二 三重大学・腎臓内科・講師

片岡浩史 東京女子医科大学・多発性嚢胞腎病態研究部門・特任講師

河野春奈 順天堂大学・泌尿器科・助手

瀬田公一 京都医療センター・腎臓内科・医長

土谷 健 東京女子医科大学・腎臓内科・教授

中西浩一 琉球大学・小児科・教授

西尾妙織 北海道大学・第2内科・診療准教授

花岡一成 東京慈恵会医科大学・総合診療内科・准教授

浜 武継 和歌山県立医科大学・小児科・助教

堀江重郎 順天堂大学・泌尿器科・教授

研究要旨

【背景・目的・方法】

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究):前向きコホート研究
2. 常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査:多施設共同前向き観察研究
3. 「患者さんのための多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン」の作成

【結果及び考察】

1. 339 例が登録された。男性 124 例(38.6%)、女性 215 例(61.4%)。平均年齢 50.9±13.2 歳。合併症では肝嚢胞は 291 例(85.8%)、脳動脈瘤 66 例(19.5%)、心臓弁膜症 78 例(23.0%)を認めた。

登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、eGFR( $p = 0.0403$ )は有意に低下したが、両側腎容積( $p = 0.7531$ )、に有意差を認めなかった。降圧療法は登録時 273 例(79.8%)、1 年目 260 例(79.0%)、2 年目 244 例(76.7%)、3 年目 226 例(77.7%)、4 年目 196 例(79.4%)、5 年目 133 例(74.7%)に行われた。いずれの時期においても有意な治療頻度の差を認めなかった。トルバプタンによる治療は 5 年目において 45 例(13.3%)の症例に対して行われている。

2. 対象群 54 例、コントロール群 57 例が登録され、計 96 例が 3 年目までの観察記録が終了した。登録時 QOL 調査では FACT-Hep 55.8±11.1 点(0-72 点)、FANLTC 72.6±13.9 点(0-104 点)であった。FANLTC( $p=0.0499$ )、FACT-Hep( $p<0.0001$ )いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

経年変化を 1 年後( $n = 102$ )、2 年後( $n = 99$ )、3 年後( $n=96$ )まで確認した。包括的 QOL の経年変化は、 $p = 0.0082$  と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意な QOL の低下を認めた。また、 $p = 0.0053$  と肝実質に対する嚢胞の割合が増大するにつれて包括的 QOL が有意に低下した。肝特異的 QOL も、肝嚢胞の割合が 25%以上の群が有意な QOL 低下を認めた( $p=0.0060$ )。肝嚢胞の割合が 0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の 4 群で比較すると、 $p = 0.0015$  と肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的 QOL の低下を認めた。

3. 本ワーキンググループメンバーに 7 名の医師と 6 名の患者会代表を加えて作成委員会を構成した。ADPKD、常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)それぞれに、病気を知る、診断まで、診断されたら、通院を始めたら、治療を考える、自分の状態を知る、合併症を知る、人生を考える、療養上の問題を考える、の項目を作成した。計 55 の Question を作成し、それに対する Answer を医療者作成委員が作成中である。

## A. 研究目的

1. 「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究): PKD 症例の治療実態、腎機能・容積、合併症を前向きに検討する。
2. 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査: 巨大肝嚢胞を有する ADPKD 症例における QOL 低下の実態を把握することを目的とする。
3. 近年の医療レベルの向上により多発性嚢胞腎に対する治療レベルも上がり、患者さんの認識も過去 10 年間で大きく進化している。患者さんが本疾患に対して適切に理解し、今後の臨床判断の基礎となるような情報を取得できることを目的とした。

## B. 研究方法

1. 多施設共同中央登録による前方向コホート研究であり、追跡期間は最終登録後 5 年。全ての登録症例が 2017 年 6 月 30 日までに追跡期間が終了した。
2. 適格基準: CT もしくは MRI で、肝嚢胞が肝実質の 25% 以上であると主治医が判断した ADPKD 症例。  
除外基準: 肝切除あるいは肝移植手術施行例、20 歳未満。  
多施設共同前向き観察研究(現在 6 施設、登録数 64 例)(疫学分科会との共同研究)  
マッチング方法(frequency matching、年齢・性別・CKD ステージを考慮)  
QOL 調査内容(調査票、調査時期、郵送方式の採用)  
エンドポイントの定義(総合点数、各下位尺度点数)  
サンプルサイズ計算(肝嚢胞占拠割合による QOL スコア差の効果量を仮定)  
共変量の選定(QOL 評価時点、評価時点と直近の肝嚢胞占拠割合の交互作用、性別、年齢、CKD ステージ)  
統計解析計画作成(線形混合モデル)  
UMIN 臨床試験登録(受付番号 R000009467、試験 IDUMIN000008039)  
FACT-Hep 及び FANLTC 調査票を用いた多施設共同前向き観察研究。肝嚢胞の肝全体に対する占拠率 25% 以上の群の QOL 低下を 25% 以下の群と 3 年間比較する。  
目標症例数  
対象群(肝嚢胞占拠割合 25% 以上) 40 例  
コントロール群(肝嚢胞占拠割合 < 25%) 40 例  
全ての症例が 2016 年 6 月 30 日に追跡期間を終了した。

3. 本ワーキンググループメンバーに 7 名の医師と 6 名の患者会代表を加えて作成委員会を構成した。患者向けガイドラインに対しては、日本医療機能評価機構 Minds からの作成支援はない。われわれは日本国内には主に悪性腫瘍患者を対象に複数の患者向けガイドラインが存在するため、これを参考にした。医療者を対象とした診療ガイドラインとは異なりエビデンスは参照として記載せず、作成委員会全員の同意の上作成することにした。

## (倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を順守して行った。「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、治療介入を一切行わない「観察研究」であるが、前向き研究であり、患者への研究に関する説明と患者の自由意思による。登録時に連結可能な患者識別番号を、各施設で決定して付与し、記入する。この患者識別番号は当該施設においてのみ連結可能であり、各施設で責任を持って管理した。

「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)、「常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者を対象とした肝嚢胞に関する QOL 調査」いずれも、各施設倫理委員会の承認を得ている。特に「多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究」(J-PKD レジストリー研究)に関しては日本腎臓学会倫理委員会でも承認されている(申請番号 6 番)。

## C. 研究結果

1. 339 例が登録された。男性 124 例(38.6%)、女性 215 例(61.4%)。平均年齢 50.9 ± 13.2 歳。40 歳代が最も多かった。家族歴あり 232 例(70.0%)、なし 23 例(6.7%)、不明 86 例(25.2%)。合併症では肝嚢胞は 291 例(85.8%)、脳動脈瘤 66 例(19.5%)、心臓弁膜症 78 例(23.0%)を認めた。登録時をベースラインとして ANOVA 解析すると、eGFR( $p = 0.0403$ )は有意に低下したが、両側腎容積(TKV; Total Kidney Volume,  $p = 0.7531$ )、Height adjusted TKV( $p = 0.7281$ )に有意差を認めなかった。降圧療法は登録時 273 例(79.8%)、1 年目 260 例(79.0%)、2 年目 244 例(76.7%)、3 年目 226 例(77.7%)、4 年目 196 例(79.4%)、5 年目 133 例(74.7%)に行われた。いずれの時期においても有意な治療頻度の差を認めなかった。トルバプタンによる

治療は5年目において45例(13.3%)の症例に対して行われている。

7例(2.1%)の症例が登録時に血液維持透析が導入されていた。追跡期間1年目21例(6.2%)、2年目41例(12.1%)、3年目57例(16.8%)、4年目62例(18.3%)、5年目69例(20.4%)が導入された。腎移植は登録時5例(1.5%)に対して行われていて、1年目に2例、2年目に2例、3年目4例、4年目2例に対して行われた。最終的に計15例(4.4%)に対して行われた。また死亡例は1年目2例、2年目に1例、3年目に5例、4年目1例、5年目2例、計3.2%に認められた。死因は肝不全肝不全3例、肝嚢胞感染2例、脳出血2例、虚血性腸炎1例、心不全1例、悪性リンパ腫1例、不明1例であった。

2. 対象群54例、コントロール群57例が登録され、計96例が3年目までの観察記録が終了した。登録時QOL調査ではFACT-Hep 55.8±11.1点(0-72点)、FANLTC 72.6±13.9点(0-104点)であった。FANLTC( $p=0.0499$ )、FACT-Hep( $p<0.0001$ )いずれも対象群とコントロール群の間で有意差を認めた。

経年変化を1年後( $n=102$ )、2年後( $n=99$ )、3年後( $n=96$ )まで確認した。包括的QOLの経年変化は、 $p=0.0082$ と肝嚢胞が大きい症例群の方が有意なQOLの低下を認めた。また、 $p=0.0053$ と肝実質に対する嚢胞の割合が増大するにつれて包括的QOLが有意に低下した。肝特異的QOLも、肝嚢胞の割合が25%以上の群が有意なQOL低下を認めた( $p=0.0060$ )。肝嚢胞の割合が0-24%、25-50%、50-75%、75%以上の4群で比較すると、 $p=0.0015$ と肝嚢胞が大きいほど有意な肝特異的QOLの低下を認めた。

3. ADPKD、常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)それぞれに、病を知る、診断まで、診断されたら、通院を始めたなら、治療を考える、自分の状態を知る、合併症を知る、人生を考える、療養上の問題を考える、の項目を作成した。計55のQuestionを作成し、それに対するAnswerを医療者作成委員が作成中である。

#### D. 考察

1. JPKDコホート研究では、腎容積の継時的な増加、腎機能の継時的な低下を認めた。約80%の症例では降圧剤が投与され、そのうちRA系降圧薬は約80%の症例に投与されていた。ADPKDでは約半数の患者が末期腎不全にいたるとされているが、今回のコホートでは約

20%であった。ADPKDに対する根本的治療も開始されたことから、本邦の正確な疫学調査が必要と考えられた。

2. 包括的および肝特異的QOLは経年変化でも、肝嚢胞<25%の対象群と比較して>25%の対象群では有意なQOLの低下を認めた。しかし肝嚢胞の割合を25%おきに比較すると、75%を超える群では75%以下の3群と比較して明らかに有意なQOLを認めたことから、cut off値を75%とした場合の臨床的因子の比較も加えることにした。
3. 本邦では、医療者向けの嚢胞腎(PKD)診療ガイドラインは以前より存在し、実際の医療で広く用いられている。日本では患者向け嚢胞腎ガイドラインは存在しないが、海外では複数の患者向けガイドラインが存在し、ADPKDに対してトルバプタン治療が始まったことや、ゲノム診断の今後の進展から、本邦の患者の希望が増すことに対応する必要がある。

#### E. 結論

1. J-PKDコホート研究は日本の唯一のPKDコホートであり、日本人のPKDの自然史ならびに治療介入の実態について報告する。
2. ADPKDにおける包括的および肝特異的QOLは肝嚢胞占拠率の増大に伴って悪化した。
3. 「患者さんのための多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン」作成を開始した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Muto S, Kawano H, Isotani S, Ide H, Horie S. Novel semi-automated kidney volume measurements in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2017 Nov 3.
- 2) Hama T, Nakanishi K, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N, Suzuki H. Aberrant Smad3 phosphoisoforms in cyst-lining epithelial cells in the cpk mouse, a model of autosomal recessive polycystic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2017 Dec 1;313(6):F1223-F1231.

##### 2. 学会発表

- 1) Hama T, Tanaka Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Suzuki H. Urine biomarkers efficacy as a disease-activity parameter

- for children with IgA nephropathy. ASN Kidney Week 2017. New Orleans, USA. 2017/11/2
- 2) Muto S, Mochizuki T, Tsuchiya K, Nishio S, Hanaoka K, Ubara Y, Nutahara K, Tsuruya K, Ishimura E, Narita I, Maruyama S, Horie S. The interim report of data in J-PKD registry. International Society of Nephrology Frontiers meeting. 2018/222-25, Tokyo, Japan.
  - 3) Kawano H, Muto S, Horie S. Treatment effect of Tolvaptan treatment for CKD stage G4 ADPKD patients. International Society of Nephrology Frontiers meeting. 2018/222-25, Tokyo, Japan.
  - 4) 武藤 智. 腎疾患ガイドライン解説 2 教育講演 7 エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2014. 第 47 回日本腎臓学会西部学術大会. 岡山. 2017/10/13, 14
  - 5) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. ADPKD に対するトルバプタンの治療効果. 第 47 回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜. 2017/10/28,29
  - 6) 武藤 智, 望月俊雄, 安田守良, 岡田 暢, 坂東孝介. Tolvaptan を投与した ADPKD 患者の患者背景, eGFR, TKV の変化, 安全性 SLOW ADPKD study の中間解析結果. 第 60 回日本腎臓学会学術総会. 仙台. 2017/5/26-28
  - 7) 武藤 智, 河野春奈, 堀江重郎. 日本人 ADPKD におけるメイヨー分類の有用性の検討. 第 60 回日本腎臓学会学術総会. 仙台. 2017/5/26-28
  - 8) 武藤 智, 望月俊雄, 土谷 健, 西尾妙織, 花岡一成, 乳原善文, 奴田原紀久雄, 鶴屋和彦, 成田一衛, 丸山彰一, 堀江重郎. 多発性嚢胞腎患者全国登録による多施設共同研究 (J-PKD レジストリー研究): 中間報告. 第 60 回日本腎臓学会学術総会. 仙台. 2017/5/26-28
  - 9) 河野春奈, 武藤 智, 堀江重郎. CKD stage4 の ADPKD に対するトルバプタンの長期治療成績. 第 105 回日本泌尿器科学会総会. 鹿児島. 2017/4/21-24
- G. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし