

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

「難治性腎障害に関する調査研究」PKD-WG

研究分担者

武藤 智 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学・特任教授
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. ADPKD の脳動脈瘤スクリーニング実態追跡調査
3. Body mass index (BMI)と常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の透析導入年齢の関係について～米国と日本の国際比較～
4. 本邦の ADPKD 患者における CKD G5 期の実態調査(ADPKD G5 レジストリー)

【結果及び考察】

1. 登録された 340 例中、192 例が評価可能であった。男性 69 例、女性 123 例。平均年齢 49.0±12.8 歳。合併症では肝嚢胞は 190 例(92%)、脳動脈瘤 34 例(19.0%)、心臓弁膜症 72 例(67.0%)を認めた。baseline eGFR, 56.7±25.7 ml/min/1.73 m²。eGFR slope: -2.7 (-4.2 to -1.5) (ml/min/1.73 m²/year)、eGFR change: -5.0 (-9.6 to -2.3) (%/year)、TKV change: 4.78 (0.86-8.22) (%/year)であった。低 high density lipoprotein (HDL)コレステロールは、eGFR slope (p = 0.04)、eGFR change (p = 0.02)いずれも低下の独立した予測因子であった。さらに低ヘモグロビン (p = 0.01)、高尿酸血症 (p = 0.02)は eGFR change の独立した有意な予測因子であった。また、若年 (p = 0.01)、高血糖値 (p = 0.02)は TKV change の独立した予測因子であった。
2. 本邦では MRA による ADPKD の脳動脈瘤スクリーニングが推奨されているが、各国によって対応が大きく異なる。そこで今後のガイドライン作成に対して実際本邦でどのようにスクリーニングが行われているかを実態調査した。日本腎臓学会研修施設に対してアンケート調査を行った。667 施設中 217 施設 (32.5 %)から回答を得られた。回答いただいた施設の推定全患者数 5,282 人。85 %の施設が全ての患者に対してスクリーニングを行っていた。脳動脈瘤を有する患者の 64 %がスクリーニングにより見つかった。
3. 本研究は、後ろ向き観察研究である。データソースとして United States Renal Data System (USRDS) と日本透析医学会 (JSDT) のデータベースを利用する。対象患者: 2007 年 1 月から 2008 年 12 月に日本または米国で透析導入された患者で、JSDT または USRDS のデータベースに登録されている ADPKD 患者を対象とする。JSDT では、通常、透析導入時の患者の特徴を調べていないが、2006 年、2007 年に全国調査を行い透析導入時患者臨床情報を収集しているため、この年度のデータを用いて分析をする。主要評価項目は透析導入時の患者年齢、副次評価項目は患者 BMI である。現在 United States Renal Data System (USRDS)のデータベース回収は終了し、日本透析医学会のデータベース取得に向けて学会の承認を申請している。
4. 全国レベルにおける ADPKD G5 期患者の実態調査と G4 期までのトルバプタン服用有無による G5 期での腎機能障害進行度の違いを調査する

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) : 本邦の PKD 症例の腎機能低下・腎容積増大を明らかにし、それぞれの予測因子を前向きに検討する。
2. 本邦では MRA による ADPKD の脳動脈瘤スクリーニングがガイドラインにおいても推奨されているが、各国によって対応が大きく異なる。そこで今後のガイドライン作成に対して実際本邦でどのようにスクリーニングが行われているかを実態調査した。
3. 常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD)の進行速度に BMI が影響するか否かを検討する。日本と米国の ADPKD 患者の BMI に本当に違いがあるのか、その違いが ADPKD の進行に影響しているのかは、不明である。そこで我々は、食生活の異なる日本と米国で ADPKD の ESRD 到達年齢に差があるのか、BMI が ESRD 到達時の年齢の有意な因子となるか、日米それぞれで BMI が RRT 導入時の年齢の有意な因子となるかを明らかにすることを明らかにするために研究を行う事とした。
4. ADPKD は、加齢とともに両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎機能低下を伴う疾患である。トルバプタンは、ADPKD 患者の腎嚢胞増大ならびに腎不全進行を抑制できる唯一の治療薬として世界に先駆けて本邦で初めて保険収載され、多くの ADPKD 患者に使用されている。本邦における内服適応基準は $eGFR \geq 15$ (CKD G4 期まで) であり、実際世界的にもトルバプタン内服による $eGFR \geq 15$ (CKD G4 期まで) における腎機能悪化抑制効果は示されている¹²⁾。しかし、 $eGFR \geq 15$ (CKD G4 期まで) でトルバプタンを内服していたかどうかにより、 $eGFR < 15$ (CKD G5 期;トルバプタン内服適用外) での腎機能障害進行度に違いがあるのかどうかに関する実態は報告されていない。

CKD G5 期に至った ADPKD 患者について、通常診療で得られる臨床データの登録を行い、ADPKD G5 レジストリー (ADPKD-G5R : Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease G5 Registry) を構築し、ADPKD G5 期患者の実態を全国レベルで明らかにすることを目的とする。具体的には、症例毎に臨床所見、血液・尿検査所見などを登録しデータベースを作成する。登録された情報を基に、CKD G4 期までに

おけるトルバプタン内服の有無による CKD G5 期で腎機能障害進行度の違いを調査する。

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、統計解析を行った。一部欠損値に対しては多重代入法にて補完した。
2. 日本腎臓学会研修施設に対してアンケート調査を行った。667 施設中 217 施設 (32.5 %) から回答を得られた。
3. 本研究は、後ろ向き観察研究である。データソースとして United States Renal Data System (USRDS) と日本透析医学会 (JSDT) のデータベースを利用する。
対象患者: 2006 年 1 月から 2007 年 12 月に日本または米国で透析導入された患者で、JSDT または USRDS のデータベースに登録されている ADPKD 患者を対象とする。JSDT では、通常、透析導入時の患者の特徴を調べていないが、2006 年、2007 年に全国調査を行い透析導入時患者臨床情報を収集しているため、この年度のデータを用いて分析をする。
主要評価項目は透析導入時の患者年齢、副次評価項目は患者 BMI である。RRT 導入時の二群間での患者年齢を比較する。(日本人 vs 米国人、日本人 vs 米国のアジア人)。RRT の種類、施設間で導入時期に違いがあるため、RRT 導入時の $eGFR$ で RRT 導入年齢を調整して 2 群比較で行う。日本、米国それぞれで、BMI と $eGFR$ 調整年齢との関係を、単変量解析と多変量解析にて解析を行う。日本、米国の患者を併せて解析し、BMI 以外にも国が $eGFR$ 調整年齢に有意に影響する因子かを確認する。日本・米国という国が食習慣のサロゲートマーカーになる可能性がある。
4. 多施設共同後ろ向き観察研究。各研究参加施設での院内倫理委員会承認日～2022 年 3 月 31 日で施行する。研究参加施設がそれぞれの施設において責任者のもと匿名化を行い、対応表を作成したうえでデータ登録を行う。

(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。いずれの研究も、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。

いずれの研究も、各施設倫理委員会の承認を得ている。さらに「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) (申請番号 6 番)、「ADPKD の脳動脈瘤スクリーニング実態追跡調査」(申請番号 54 番)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。

本邦の ADPKD 患者における CKD G5 期の実態調査(ADPKD G5 レジストリー)は各施設倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、十分な説明のうえ自由意志により同意を文書で取得する。ただし研究対象者が死亡あるいは各施設に通院されていない場合オプトアウトで代用する。(UMIN000039725)

C. 研究結果

1. 登録された 340 例中全てのデータ項目が登録された 192 例を用いて解析した。男性 69 例、女性 123 例。平均年齢 49.0 ± 12.8 歳。BMI 中央値 21.8 kg/m^2 。40 歳代が最も多かった。家族歴あり 146 例 (93.0%)。合併症では肝嚢胞は 174 例 (92.0%)、脳動脈瘤 34 例 (19.0%)、心臓弁膜症 72 例 (67.0%) を認めた。降圧剤は 149 例 (78.0%) の患者が服用していた。登録時 eGFR, $56.7 \pm 25.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。全体の eGFR slope は $-2.7 (-4.2 \text{ to } -1.5) \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{year}$ であった。TKV 年間 5%以上群は 5%未満群と比べて eGFR slope が有意に小さかった(年間 5%以上群: -3.04 、5%未満群: -2.47 、 $p = 0.04$)。また、TKV 750 ml 以上群は 750 ml 未満群と比べて eGFR slope が有意に小さかった(750 ml 以上群: -2.85 、750 ml 未満群: -1.80 、 $p = 0.007$)。多変量解析では HDL コレステロールは eGFR slope 低下の有意な予測因子であった ($p = 0.04$)。年間 TKV 増大率中央値は 4.78% であった。年間 TKV 増大率は女性より男性が有意に高かった(男性 5.86、女性 3.78、 $p = 0.02$)。

2. 以下のようなアンケートを行った。

問 1: 貴施設の ADPKD 患者数をお答え下さい。

問 2: 脳動脈瘤スクリーニングを行っていますか?

1. すべての患者に行っている (行うようにしている)
2. 家族歴のある患者のみ行っている (行うようにしている)

3. すべての患者に行っていない

問 3: スクリーニングで脳動脈瘤が発見された患者数をお答え下さい。

初診前(他病院で) _____ 人

初診後 _____ 人

問 4: 脳出血・くも膜下出血を起こしたことのある患者数をお答え下さい。

初診前(他病院で) _____ 人

初診後 _____ 人

問 5: 未破裂動脈瘤の治療をした患者数をお答え下さい。

初診前(他病院で) _____ 人

初診後 _____ 人

回答いただいた 667 施設中 217 施設 (32.5%) より解答をいただいた。施設の推定全患者数 5,282 人。85% の施設が全ての患者に対してスクリーニングを行っていたが、全く行っていない施設は 6% であった。患者全体では 12% の患者に脳動脈瘤を認め、そのうち 64% が集計施設のスクリーニングにより見つかった。脳出血・くも膜下出血は 4% の患者に認め、そのうち 75% が集計施設初診前に発症した。未破裂動脈瘤に対する治療歴は 4% に認め、そのうち 59% が初診後であった。

3. JRDR のデータ: 2006 年透析導入患者 35538 人(多発性嚢胞腎 493 人)、2007 年透析導入患者 36097 人(多発性嚢胞腎 474 人)、合計 多発性嚢胞腎患者 967 人(男 311 女 161 不明 2、年齢 66.2 ± 12.6 歳、血清 Cr 値 $8.7 \pm 4.4 \text{ mg/dl}$ 、BMI $22.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ であった。

4. 参加各施設の倫理委員会承認が得られ、現在症例登録中である。今後報告予定。

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。日本の ADPKD 患者でも高脂血症や高尿酸血症、血糖値が腎機能低下や腎容積増大の有意な予後予測因子となることが示された。

2. 本邦のガイドラインでは「ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか?」という Clinical Question に対して「ADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングの実施を推奨する」としている。

ADPKD において未破裂脳動脈瘤の罹病率は、ADPKD 以外と比較し有意に高く、さらに ADPKD のなかでも特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある場合の罹病率は家族歴がない場合に比較し有意に高いことが知られている。また、海外からの報告では脳動脈瘤のスクリーニングが必要と考える腎臓内科医は 1/4 にすぎないことが報告されている。しかし、日本を含めたアジアやドイツ、ポーランドでは ADPKD の患者さんの脳動脈瘤合併頻度が高いことも報告されていて、国によって脳動脈瘤スクリーニングの意義は異なるとも考えられる。今回のアンケートでは、脳動脈瘤の約 60%が MRA によるスクリーニングで発見された。本邦のガイドラインで推奨する脳動脈瘤スクリーニングは多くの施設で行われ、実際多くの患者で動脈瘤を発見することができていた。今後、有解答施設に対して二次アンケートを行っていく予定である。

- 近年、ADPKD の動物モデルで、カロリー投与量を減らすことで、有効に腎嚢胞の成長を遅くすることが報告された。食事摂取量を減らすことで、B1/AMP-activated protein kinase 経路や、rapamycin 経路の抑制を介して、ADPKD の進行を抑制することが示された。これらの研究結果は、食事制限が ADPKD の斬新な治療方法になり得ることを示唆している。しかし、ヒト ADPKD 患者で、カロリー制限が ADPKD の進行に影響を及ぼすかについては分かっていない。ヒトでは食事制限を介入とした前向き研究は困難である。われわれは BMI がカロリー摂取量のサローゲートマーカーになるかもしれないと考えている。

ADPKD 進行に BMI が影響することは海外の複数の論文で示唆されている。HALT-PKD study のサブ解析から BMI が大きいほど、ADPKD の進行速いということがわかった。したがって食習慣の異なる国家を比較したら、食習慣による違いが ADPKD 進行速度に及ぼす影響が分かるかもしれない。

- 現在 ADPKD に対する根治的治療薬としてトルバプタンが多くの国で投与されている。それぞれの国で、トルバプタンの使用条件は異なる。本邦では CKD G4 まで投与することが可能である。CKD G4 に対するトルバプタンの有用性は REPRIS 試験で示された。しかし、トルバプタン投与が G5 となった後の腎機能低下速度にどのように影響するかは不明である。本研究ではトルバプタン投与群と非投与群で G5 後の

腎機能低下速度を比較する。

E. 結論

- 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。
- ADPKD の脳動脈瘤スクリーニング実態追跡調査を行った。本邦の ADPKD 患者の脳動脈瘤のうち約 60%がスクリーニングにより発見されていた。
- ADPKD 進行に対する BMI の影響を検証するために、日米患者のデータベース研究を行う。
- ADPKD G5 の腎機能低下速度に G4 までのトルバプタン投与がどのように影響するか検討する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Muto S, Ando M, Nishio S, Hanaoka K, Ubara Y, Narita I, Kamura K, Mochizuki T, Tsuchiya K, Tsuruya K, Horie S. The relationship between liver cyst volume and QOL in Japanese ADPKD patients. Clin Exp Nephrol. 2020; 24: 314-22.
- Taguchi S, Ohtake T, Hidaka S, et al. Efficacy of repeat-dose rituximab maintenance therapy for minimal change disease in adults. Clin Exp Nephrol. 2020; 24:1132-9.
- Suwabe T. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: our experience at Toranomon Hospital and future issues. Clin Exp Nephrol. 2020; 24: 748-61.
- Mochida Y, Hidaka S, Kobayashi S, et al. Association between eosinophilia and renal prognosis in patients with pathologically proven cholesterol crystal embolism. Clin Exp Nephrol. 2020; 24: 680-87.
- Sakuhara Y, Nishio S, Hattanda F, Soyama T, Takahashi B, Abo D, Mimura H. Initial experience with the use of tris-acryl gelatin microspheres for transcatheter arterial embolization for enlarged polycystic liver. Clin Exp Nephrol. 2019; 23: 825-33.
- Ohtake T, Hidaka S, Kobayashi S, et al. Improvement of microcirculatory impairment in patients with predialysis chronic kidney disease after AST-120 administration. Renal Replacement Therapy. 2020; 6, 28.
- Mochida Y, Hidaka S, Kobayashi S, et al. Angiectasia of the parietal pleura in a hemodialysis patient with central venous stenosis and bloody pleural effusion: a case report. CEN Case Reports. 2021; 10; 78-82.

- 8) Oda Y, Hidaka S, Kobayashi S, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis complicated with nonocclusive mesenteric ischemia. CEN Case Reports 2021; 10; 74-7.
- 9)

2. 学会発表

- 1) Hidaka S, Ishioka K, Kobayashi S, et al. Successful Recovery of COVID-19 Pneumonia in a Kidney Transplant Recipient with the Regimen Consisting of Favipiravil, Azithromycin, Nafamostat Mesylate (NM), and Intravenous Immunoglobulin (IVIg). 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Web. 2020/10/22-25.
- 2) Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, et al. Comparison of clinicopathological findings between childhood IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis using Oxford classification. 53rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Web. 2020/10/22-25.
- 3) Suwabe T. Updated treatment strategies for early and advanced polycystic kidney disease, The 9th CKD frontier meeting, 2020/2, 名古屋
- 4) 諏訪部達也. シンポジウム 3「透析患者の難治性病態の Up to date」多発性嚢胞腎 (ADPKD)における嚢胞感染症. 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会. 2020/11/2/24. 大阪.
- 5) 諏訪部達也. ワークショップ 2「多発性嚢胞腎 (ADPKD)透析患者にどのように向き合うか」多発性嚢胞腎 (ADPKD)に対する腎動脈塞栓術(TAE). 第 65 回日本透析医学会学術集会・総会. 2020/11/2-24. 大阪.
- 6) 仲谷慎也, 森 克仁, 繪本正憲 等. ADPKD 透析患者の家族、特に子供にどのようにアプローチするか. 第 65 回日本透析医学会学術集会・総会. 2020/11/2-24. 大阪.
- 7) 仲谷慎也. VDRA vs. カルシメチクス. 血液透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療にどちらを選択するか (VICTORY 試験). 第 65 回日本透析医学会学術集会・総会. 2020/11/2-24. 大阪.
- 8) 近藤志織, 石川英二, 森 睦貴 他. リステリア菌血症による感染関連腎炎および抗凝固薬関連腎症が原因と考えられた急性腎障害の 1 例. 第 242 回日本内科学会東海地方会. 2020/10/18.
- 9) 森 睦貴, 石川英二, 福井義尚. ステロイドとリツキシマブ単回投与により血液透析を離脱し得た顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 第 50 回日本腎臓学会西部学術大会. 2020/10/16-17.

- 10) 仲谷慎也, 森 克仁, 西出孝蔵 等. シナカルセトが腎容積の増大を抑制した ADPKD 透析患者の一例. 第 50 回日本腎臓学会西部学術大会. 2020/10/16-17.
- 11) 仲谷慎也, 奥野仙二, 西出孝蔵 等. 常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)を合併した血液透析患者における, シナカルセトの腎容積に対する効果の検討. 第 4 回日本 CKD-MBD 研究会. 大阪. 2020/10/3.
- 12) 諏訪部達也, 乳原善文, 井熊大輔, 水野裕基, 平松里佳子, 山内真之, 早見典子, 関根章成, 川田真宏, 田中希穂, 長谷川詠子, 星野純一, 澤 直樹. 腎動脈塞栓術後に難治性嚢胞感染症の再発が見られなくなった多発性嚢胞腎の一例. 第 50 回日本腎臓学会東部学術大会. 2020/9/26-27.
- 13) 諏訪部達也, 森田英利, Khasnobish Anushka, 荒岡秀樹, 星野純一. 多発性嚢胞腎患者における感染性嚢胞、便、唾液の rRNA 細菌叢解析分析. 第 50 回日本腎臓学会東部学術大会. 2020/9/26-27.
- 14) 石川英二, 村田智博. 腎代替療法説明と Shared Decision Making ～「透析するなら死んだ方がまだ」と言われる腎不全患者さんへの対応～. 第 26 回日本腹膜透析医学会学術集会. 2020/9/19-20. 東京.
- 15) 石川英二, 森 睦貴, 福家洋之 他. 難治性腹水を伴ったアルコール性肝硬変合併腎不全に対する PD 導入経験. 第 26 回日本腹膜透析医学会学術集会. 2020/9/19-20. 東京.
- 16) 中西浩一. 総合シンポジウム 12 小児の診療ガイドライン-Up To Date- 小児 IgA 腎症診療ガイドライン. 第 123 回日本小児科学会学術集会. 2020/8/21-23.
- 17) 武藤 智. シンポジウム 7 嚢胞性腎疾患—最近の知見に基づく診断と治療—. ADPKD の治療—これまでとこれから—. 第 63 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2020/8/19-21.
- 18) 尾形宗士郎, 林 宏樹, 坪井直毅, 等. CKD 患者における認知機能低下の同定に有用な臨床指標の探索的検討. 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020/8/19-21.
- 19) 吉田浩之, 稲熊大城, 高橋和男, 林 宏樹等. 透析導入後 1 年以内の心血管イベントあるいは総死亡発生率を予測するモデルの構築. 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020/8/19-21.
- 20) 多賀谷知輝, 尾形宗士郎, 林 宏樹, 等. 腎性浮腫コホートにおけるトルバプタン (TLV) の治療効果. 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020/8/19-21.

- 21) 新居春菜, 尾形宗士郎, 林 宏樹, 等. IgG4 関連 TIN の腎生検による診断率と長期腎予後の検討. 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020/8/19-21.
- 22) 坪井直毅, 林 宏樹. 二次性糸球体疾患の基礎と臨床 ループス腎炎の改訂組織分類と新規バイオマーカー. 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020/8/19-21.
- 23) 仲谷慎也, 奥野仙二, 西出孝蔵 等. 常染色体優性多発性嚢胞腎におけるシナカルセトの腎容積に対する効果の検討. 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020/8/19-21.
- 24) 村岡千夏, 石川英二, 近藤昌秀 他. 低 Na血症の過剰補正により浸透圧性脱髄症候群を合併したが、デスマプレシンによる低 Na血症の再導入で神経学的回復が得られた一例. 第 240 回日本内科学会東海地方会. 名古屋.

2020/2/16.

- 25) 浜口幸大, 石川英二, 清水敦哉. ネフローゼ症候群精査入院後に急性腎障害を合併した高齢 Gitelman 症候群の 1 例. 第 240 回日本内科学会東海地方会. 名古屋. 2020/2/16.

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし