



體顯性多囊性腎臟病

文·圖/賴台軒

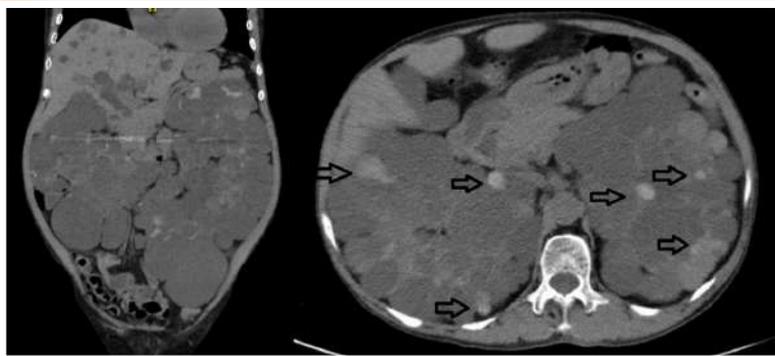
多囊性腎臟病（Polycystic kidney disease），又稱多囊腎、泡泡腎，顧名思義是指腎臟會出現很多囊泡（又稱水泡）的疾病。這是一種「與生俱來」的基因變異遺傳性腎臟疾病。多囊性腎臟病可分為體染色體隱性和體染色體顯性。體染色體隱性多囊性腎臟病是一種罕見疾病，在胎兒時期即會發病。我們在此談的是體染色體顯性多囊性腎臟病（autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）。

流行病學

體顯性多囊性腎臟病的囊泡主要發生於腎元與集尿管，囊泡會隨著年紀的增長不斷的增加且變大，總體腎臟體積（total Kidney Volume, TKV）每年平均增加5.3%，患者到末期其腎臟體積可能達到正常人的20倍。大部分的體顯性多囊性腎臟病患是來自父母親遺傳。若夫妻中有1人是體顯性多囊腎患者，則傳給下一代的機率是50%。若雙親都有的話，則遺傳給下一代的機率為75%。約有15-25%體顯性多囊腎病患沒有明顯的家族史，而只有5%的患者是因為本身基因的突變，而非來自父母的遺傳。大約有1:400-1:1,000 的人終其一生會被診斷ADPKD。盛行率不同區域有所不同；美國約為每萬人有4.6人診斷ADPKD，而臺灣盛行率大約是每萬人有0.83人診斷ADPKD。在末期腎衰竭需要透析的族群，ADPKD大約佔透析人口的5-10%。根據臺灣的腎病年報的統計，洗腎族群有ADPKD診斷者約占1.6%。

基因變異

體顯性多囊腎根據基因型可以分為第一型和第二型。所表現的致病基因分別為PKD1



電腦斷層顯示兩側腎臟及肝臟滿佈大小不一的囊泡，並合併有囊泡破裂出血的情形（如箭頭指示）。

和PKD2兩種。PKD1位在第16對染色體短臂上（16p13.3），產生的蛋白質為polycystin 1（PC-1），PKD2位在第4對染色體長臂上（4q21），產生的蛋白質為polycystin 2（PC-2）。根據統計，85%的患者為第一型，而15%的患者為第二型。第一型的患者相

較於第二型通常腎臟惡化的速度比較快，一般較為嚴重。當然，個體的狀況都不盡相同，即使在同一家族中，每個患者的疾病進展也不一樣。平均而言PKD1發生末期腎衰竭的年紀約為54歲，而PKD2則是74歲。PKD1在高血壓、泌尿道感染、血尿的相關併發症的發生率也較PKD2來得高。



腎臟出現囊泡，是多囊性腎臟病外觀特徵。（取自維基百科）

致病機轉

囊泡的增生主要源自於兩個與Adenosine 3', 5' monophosphate (cAMP) 相關的機轉：細胞增生會促進囊泡數量增加，而液體分泌則讓囊腫不斷變大。PC1和PC2造成細胞內鈣離子的濃度降低，導致細胞內cAMP上升。而血管張力素 (Vasopressin) 與V2 receptor 結合亦造成cAMP濃度增加。最後細胞內過高cAMP濃度活化protein kinase A，進而導致細胞增生與液體分泌。

臨床表現

雖然有囊泡，但多數患者都是在無症狀的情況下度過30-40歲。發覺到疾病的契機，一般有以下幾種：家族中有多囊腎患者，家族中有多人在洗腎，健康檢查或短期綜合檢查等的圖像檢查中發現，透過健康檢查，檢查出高血壓、尿檢異常而就診。在30歲以前，有超過50%的患者發生超過一種的併發症，包括高血壓、血尿、泌尿道感染，以及腎泌尿結石等。

肝臟是僅次於腎臟，容易出現囊腫的部位。約80%的患者會合併多囊肝。雖然因人而異，但囊泡數會隨著年紀增長而增加。多囊肝極少會引發肝功能障礙，但肝臟會變得過大，從而導致嚴重的腹脹症狀。

另外也可能合併瓣膜性心臟病，最常見是二尖瓣脫垂，大約15-20%。腦動脈瘤是常見且嚴重的併發症。其為大腦動脈形成的異常凸起，如果破裂，會導致蜘蛛膜下腔出血，並有生命的危險。腦動脈瘤破裂常以突然發生嚴重頭痛為表現，平均腦動脈瘤破裂的年紀是40歲。不論是基因型第一型或第二型都有可能產生腦動脈瘤。若家族中曾有人罹患腦動脈瘤則其發生率約為16%。有腦動脈瘤家族史的多囊腎患者建議進行腦部影像篩檢。

腎臟方面，隨著囊泡增長，腎臟的體積會不斷變大，腎臟內正常組織則不斷減少，腎臟內血管組織也會不斷減少，如圖1。腎臟功能從正常、超過濾期、腎功能惡化、慢性腎臟病，最終到達末期腎病變。到65歲時，大約一半的患者將進入末期腎衰竭而需要透析治療，到了85歲超過90%的患者會需要進行透析。

診斷

診斷上是綜合家族史和影像學，在特定族群則輔以基因診斷。影像學方面，超音波是目前作為初始診斷及追蹤最合適的工具。因其方便、不具侵入性而廣為使用。目前依循 Revised Unified Ultrasound Diagnostic Criteria 的標準，年齡愈大則須達診斷條件的囊泡顆數愈多，如表1。其他高解析度的影像學檢查如電腦斷層或核磁共振造影，能提供更高的囊泡偵測率，更重要的是能精確的TKV估計，而TKV與年齡則可以根據梅約分類而預測腎功能惡化的速率。懷疑多囊性腎臟病患者建議輔助基因檢測，特別是家族有早發性疾病史，影像學上難以鑑別，無明顯家族史等。現在基因檢測已經進步到次世代定序，能更精準知道遺傳變異的位點，對於診斷或後續治療有很大的幫助。

表1：更新版的Ravine體顯性多囊性腎臟病超音波診斷條件

年齡	超音波結果(囊泡數,顆)	陽性預測率 (%)	陰性預測率 (%)
符合診斷			
15 - 29	≥ 3 (單側或雙側)	100	85.5
30 - 39	≥ 3 (單側或雙側)	100	96.4
40 - 59	≥ 2 (單側)	100	94.8
≥ 60	≥ 4 (單側)	100	100

治療：非藥物篇

為了抑制腎功能惡化，保持適當的血壓是很重要的。根據HALT-PKD臨床試驗，將體顯性多囊腎合併高血壓患者分成兩組：標準血壓目標（120/70 - 130/80 mmHg）與嚴格血壓目標（95/60 - 110/75 mmHg）。結果嚴格控制血壓能減緩TKV的增加、減少蛋白尿，但對於減緩腎功能的惡化並不顯著。不論歐美或日本的指引，大致都同意血壓需控制在130/85 mmHg以下，若是在18-50歲，腎絲球濾過率大於60 ml/min/1.73 m²，較大的總體腎臟體積（梅約分類為1C-1E）與有腦動脈瘤者，血壓建議降至110/75 mmHg以下。如果改善生活習慣無法降低血壓，則建議服用降壓藥物來降低血壓。血清張力素 II 受體阻斷劑（Angiotensin II Receptor Blocker, ARB）等腎素-血清張力素（RA）拮抗劑是首選。

飲水預期能夠抑制抗利尿激素（血管升壓素）的分泌，這是囊腫惡化的原因。建議每天飲水2.5-4公升以抑制囊腫的形成和發展。關於飲食方面，應根據醫師與營養師的建議，限制鹽分和適當的卡路里攝入量，對血壓和體重加以管理，並根據腎臟的狀態，限制蛋白質的攝入量，選用優質的蛋白質。

治療：藥物篇

Tolvaptan, 是一個強效且具選擇性的血管張力素拮抗劑 (V2 receptor antagonist), 其作用是藉由阻斷Vasopressin與V2 receptor的結合, 降低細胞內cAMP的濃度, 減少細胞增生與液體分泌, 進而降低患者囊泡的增長。Tolvaptan是第一個也是目前唯一一個證實能夠延緩體顯性多囊性腎臟病疾病進程之藥物。根據TEMPO3:4臨床試驗, 在治療3年期間接受tolvaptan治療之受試者的TKV增加率, 明顯少於接受安慰劑治療的受試者: 分別為每年2.80%與5.51%。並且有效減緩腎功能惡化。REPRISE臨床試驗更延伸治療族群至腎功能更低下 (eGFR \geq 25 mL/min/1.73 m²) 與更年長 (55-65歲) 的病人。結果同樣證實能有效減少TKV增加率與腎功能的惡化。Tolvaptan的副作用包含口渴、多尿, 需即時隨時補充適當水分。並須定期追蹤肝功能損傷與電解質變化。

其他新興治療也正如火如荼地進行臨床試驗中, 包括水治療、降血脂藥HMG-CoA (statin類)、glucosylceramide synthase inhibitors、anti-proliferative drugs (such as mTOR inhibitors、rapamycin、tyrosine kinase inhibitors)、somatostatin analogues等等。有些在動物實驗有很好的成果, 但在人體試驗未見療效, 有些則還在進行中。希望在可預見的未來能有更多更好的治療造福病患。

結語

多囊腎是最常見的腎臟遺傳性疾病, 是一種體顯性遺傳。會造成腎臟不斷生成囊泡, 進而使腎臟變大, 腎功能下降, 最後可能導致腎臟衰竭。有家族史、血尿、或是不明原因腰痛應該及早就醫。多囊腎除了腎臟病變外, 還會導致肝囊腫、高血壓、腦血管瘤等併發症。所有體顯性多囊性腎臟病患者均應嚴格控制血壓、多喝水、多運動。目前已有藥物可以使用, 也有新的藥物在研發, 不要放棄治療。



賴台軒小檔案

臺大醫院腎臟科主治醫師
臺大醫學院內科臨床助理教授
臺灣皮質醛酮症學會秘書長
臺灣大學流行病學暨預防醫學研究所博士
哈佛大學公共衛生碩士
臺北醫學大學醫學系學士