

# 常染色体優性多発性嚢胞腎における V2 受容体拮抗薬（トルバプタン）

望月俊雄 片岡浩史

東京女子医科大学多発性嚢胞腎病態研究部門

key words : 多発性嚢胞腎, バソプレシン受容体拮抗薬, トルバプタン

## 要 旨

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease; ADPKD) は最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。遺伝子の発見から病態生理の解明が進み、嚢胞増大を抑制するとされる新しい治療薬 (バソプレシン受容体拮抗薬) が開発され、現在多くの患者に使用され始めている。本稿では ADPKD の病態、トルバプタンの臨床試験、適応、投与の実際まで概説する。

### 1 常染色体優性多発性嚢胞腎とは

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease; ADPKD) は、主に成人で発症し、両側腎臓に多発性の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎機能が低下する、最も頻度の高い遺伝性腎疾患である (3,000~7,000 人に 1 人、本邦の透析導入原疾患で 3% を占める)<sup>1)</sup>。ほとんどが 30~40 歳代まで無症状で経過するが、次第に嚢胞増大による腹部圧迫症状 (側腹部痛、腰痛など) などが出現し、腎機能が徐々に低下する。高血圧、肝嚢胞、脳動脈瘤、嚢胞感染、嚢胞出血、尿路結石なども合併する全身性疾患である。

### 2 ADPKD の原因遺伝子と遺伝様式

二つの原因遺伝子が同定されており、85% の患者

が *PKD1* (16p13.3), 15% の患者が *PKD2* (4q21) 遺伝子変異をもつ。*PKD1* 家系のほうが *PKD2* 家系よりも進行が速い。「58 歳未満での末期腎不全が家系内に 1 人でもいれば *PKD1* 家系の可能性が大きい」との報告もあり<sup>2)</sup>、家族歴聴取のさいには罹患者の末期腎不全年齢を確認すると予後推定に有用な情報となる。家族歴がない場合もあるが、患者が生まれるときに生じた「突然変異」が原因であり、診断の否定にはならない。常染色体優性遺伝であり、男女差はなく、子供への遺伝は「お子さんが生まれるときに 1/2 の確率で変異遺伝子を受け継ぐ」ため、子供全員が罹患者のことも、全員が健常者のこともある。

### 3 ADPKD の病態

— 嚢胞形成機序

ADPKD の大きな特徴のひとつは、遺伝性疾患にもかかわらず、成人になり病態が進行してくることである。径 0.03~0.04 mm の尿細管が拡張し始め、径 0.2 mm 以上の顕微鏡的嚢胞となり、それが径 1 mm 以上になると MRI でようやく検出可能となる。成人での嚢胞成長率は年 17% とされており、出生時に径 5 mm、径 0.5~1 mm の嚢胞が径 10 mm になるまでかかる年数は、それぞれ 15 年、40 年と推定される<sup>3)</sup>。そのため、嚢胞が大きくなり、腎臓全体が腫大し、圧迫症状や腎機能障害を起こすまでには相当な年月を要する。すなわち、なんらかの症状や身体所見、検査所見に異常を

きたしてくるのは、多くの場合、「成人になってから」である。

では、実際に嚢胞はどのように形成されていくのか、これまでの知見をまとめる。

### 3-1 遺伝学的発症機序—ツーヒット説—

ADPKD は優性遺伝性疾患のため、2 対の *PKD* 遺伝子 (*PKD1* あるいは *PKD2*) のうち 1 対は正常な *PKD* 遺伝子であり、それが正常に働いている限り、嚢胞は形成されない。嚢胞が形成されるのは、尿細管細胞において 1 対の正常な *PKD* 遺伝子に体細胞変異が起こり、*PKD1* あるいは *PKD2* 遺伝子の機能が完全に喪失することにより嚢胞が形成される (ツーヒット説)<sup>1)</sup>。

### 3-2 嚢胞形成機序

*PKD1* 蛋白である PC1 (polycystin 1) は膜貫通型受容体、それに結合する *PKD2* 蛋白である PC2 (polycystin 2) はカルシウム (Ca) チャンネルである。両者は尿細管上皮細胞の繊毛 (cilia) に局在し、PC1 が尿流を感知するセンサーとしてシグナルを PC2 に伝達

すると、細胞内に Ca が流入し、尿細管の太さ (径) が調節される。

ADPKD では、PC1 あるいは PC2 の機能喪失により細胞内 Ca 濃度が減少すると、サイクリック AMP (cAMP) を分解する phosphodiesterase 活性の低下、ならびに cAMP を合成する adenylyclase 活性の上昇をもたらす、細胞内の cAMP が増加する。cAMP は protein kinase A (PKA) を介して尿細管上皮細胞増殖、嚢胞液貯留を起こし、嚢胞が形成される (図 1)。しかし、arginine vasopressin (AVP) 欠損ラットを掛け合わせた PCK ラットでは嚢胞はほとんど形成されない。そのラットに dDAVP (デスマプレシン) を投与したところ、嚢胞形成が促進されたことから、バソプレシンが嚢胞形成のトリガーになっていることが示唆された<sup>4)</sup>。すなわち ADPKD の尿細管細胞では、ポリシチンの異常により細胞内 cAMP が増えやすい状態にあり、バソプレシンが作用すると cAMP がさらに増加し、細胞増殖、嚢胞液分泌が促進され、嚢胞の増大がおこることが想定されている (図 2)<sup>1)</sup>。

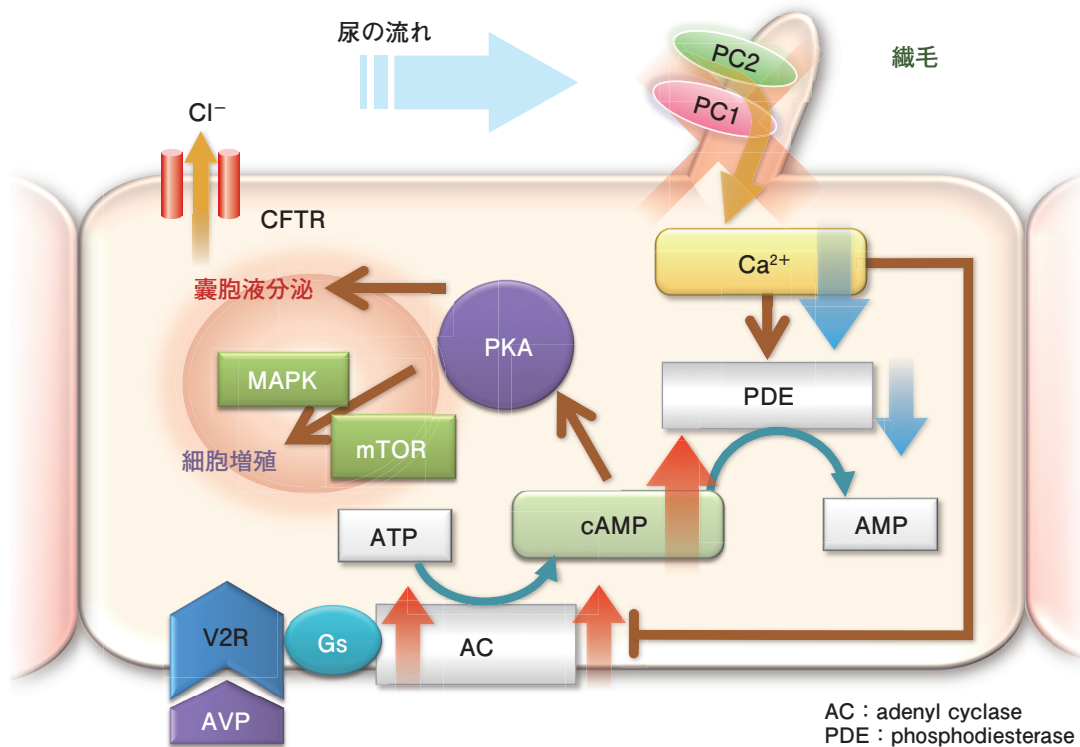


図 1 嚢胞形成機序

ADPKD では、PC1 あるいは PC2 の機能喪失により細胞内 Ca 濃度が減少すると、サイクリック AMP (cAMP) を分解する phosphodiesterase 活性の低下ならびに cAMP を合成する adenylyclase 活性の上昇をもたらす、細胞内の cAMP が増加する。cAMP は protein kinase A (PKA) を介して尿細管上皮細胞増殖、嚢胞液貯留を起こし、嚢胞が形成される。

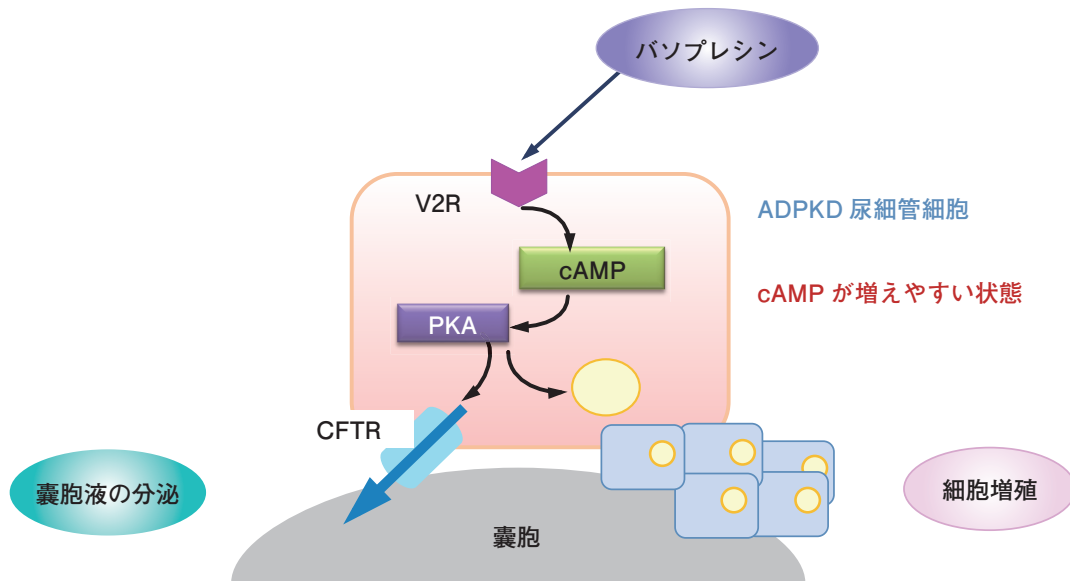


図2 嚢胞形成におけるバソプレシンの役割

ADPKDの尿細管細胞では、ポリシスチンの異常により、細胞内のcAMPが増えやすい状態にある。そこにバソプレシンが作用すると細胞内のcAMPが増加し、PKAの活性化を介して細胞増殖、嚢胞内への液分泌が促進され、嚢胞の形成、増大がおこると考えられている。

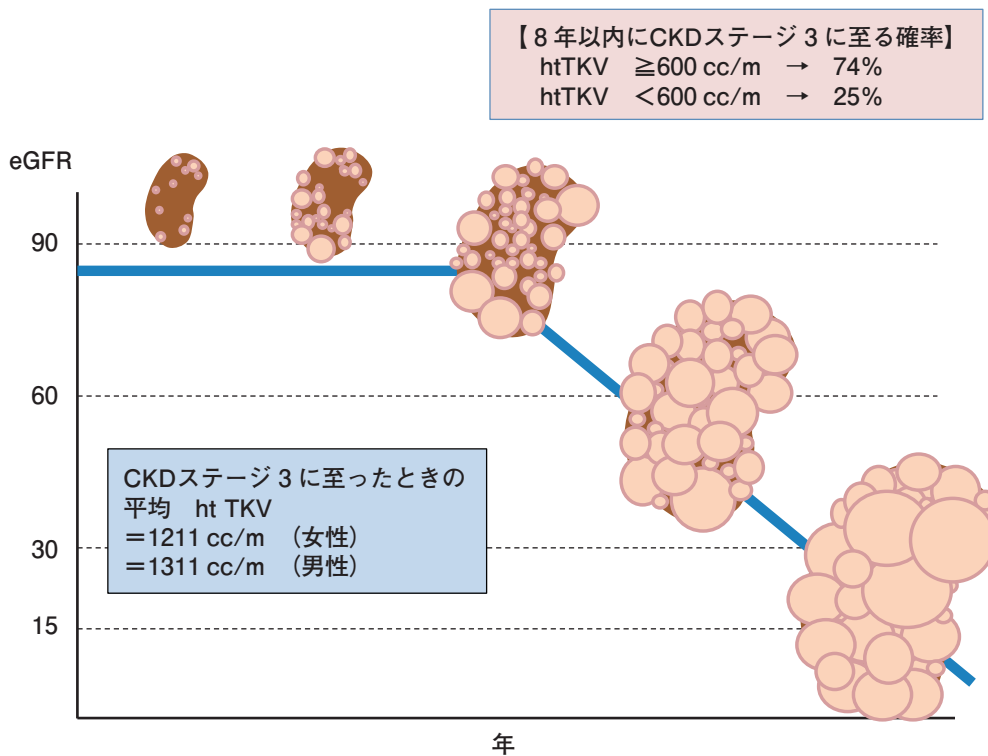


図3 ADPKDの腎容積と腎機能の推移

ADPKDにおける腎機能はネフロンの代償機構により、嚢胞が増大し、腎臓がかなり腫大するまで腎機能の低下は認められない。8年間の経過観察でCKDステージ3に至った患者の平均htTKVは女性で1,211 cc/m、男性で1,311 cc/mであったが、8年前のhtTKVが600 cc/m以上の患者の74%が8年以内にCKD3に至り、逆にhtTKVが600 cc/m未満であれば、25%しか8年以内にCKD3に至らないという結果が示された。

#### 4 ADPKDの臨床経過

—腎機能障害

ADPKDでは、40歳頃から糸球体濾過値が低下し始め、約70歳までに半数の患者が末期腎不全に至る。その低下速度は平均4.4~5.9 ml/min/yrといわれている。嚢胞は徐々に増加・増大し、腎臓は腫大する。同時にネフロンは減少し、嚢胞周囲は線維化し、腎機能が低下する。腎機能はネフロンの代償機構により、嚢胞が増大し、腎臓がかなり腫大するまで腎機能の低下は認められない。

糸球体疾患では、尿蛋白量や腎生検所見が疾患の進行の指標になるが、ADPKDでは、明らかな指標になるものはない。しかし、最近では両腎容積 (total kidney volume; TKV) が腎機能とある程度相関することが報告されており、TKVを測定することにより、疾患の進行度を把握することが試みられている (片腎容積 = (長径) × (短径) × (奥行) × π/6, あるいは片腎容積 = (長径) × (短径)<sup>2</sup> × π/6)。最近の報告では、身長1 mあたりの両腎容積 (htTKV) を疾患進行度の指標として用いることが提唱された。htTKVのカットオフ値を600 cc/mとすると、「8年以内にCKD (chronic kidney disease) ステージ3に至る」指標として、感度が74%、特異度が75%であったと報告された<sup>5)</sup>。すなわち、htTKVが600 cc/m以上であれば、74%の患者が8年以内にCKD3に至り、逆にhtTKVが600 cc/m未満であれば、25%の患者しか8年以内にCKD3に至らないという結果であった (図3)。

#### 5 ADPKDの新たな治療薬

—バソプレシン受容体拮抗薬トルバプタン

いくつかの嚢胞形成抑制を目的とした薬剤の臨床試験が行われた。中でも注目すべきは、上述したc-AMP産生を抑制するバソプレシン受容体拮抗薬トルバプタンの臨床試験である<sup>6)</sup>。

##### 5-1 トルバプタンの臨床試験 (TEMPO試験)

###### (1) 概要

第3相二重盲検多施設共同研究が2007~2012年の間に3年間の治験が行われ、18~50歳の1,445名が参加した。その主な参加基準は、両腎容積が750 ml以上、かつクレアチニクリアランス (Cockcroft-Gault

式) 60 ml/min以上であった。実薬:偽薬=2:1で行われ、第1次エンドポイントは両腎容積の変化、第2次エンドポイントは臨床症状の進展、腎機能の悪化とした。

###### (2) 有効性

###### ① グローバル試験

両腎容積の増加がトルバプタン群で年2.8%であったのに対し、偽薬群では年5.5%と有意に悪化していた<sup>6)</sup>。また偽薬群に対しトルバプタン群では、イベント数 (44:50 イベント/100 フォローアップ/年)、腎機能悪化の割合 (2:5 イベント/100 人/年)、腎臓痛の割合 (5:7 イベント/100 人/年) が有意に少なかった。さらに推定糸球体濾過値 (eGFR) がトルバプタン群で-2.72 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) と偽薬群の-3.70 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) と比較して有意に腎機能の低下速度が緩徐であった。

###### ② CKD ステージ別サブグループ解析

腎機能別に見たサブ解析も報告されている。いずれのステージでも腎容積の増大を有意に抑制していた<sup>7)</sup>。年次別効果では、いずれのステージでも1年目に大きな効果が現れていることが示された。さらにCKD2、CKD3においては、2年目も3年目も効果が持続していた (図4)。

腎機能についてはCKD1ではもともと腎機能が良好であり、有意差は出なかったが、CKD2、CKD3においては、腎機能低下速度を有意に抑制していた (それぞれ29.1%、31.0%)。その結果、3年後最終受診時のCKDステージ割合では、偽薬群で次のステージに移行している患者が多かった (図5)。

###### ③ 日本人サブグループ解析

日本人177人におけるサブグループ解析での両腎容積の年間変化率は、トルバプタン群で1.3%/年、プラセボ群で5.0%/年と日本人ではより効果が大きかった<sup>8)</sup>。個人別の年間の変化を示したものではトルバプタン群の半数近くで腎容積が減少していた (図6A)。eGFRの変化率は偽薬群で-5.05 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) だったのに対して、トルバプタン群では-3.83 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) と腎機能低下速度抑制効果を示した。個人別の変化でも3年間で-10 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) 以下に抑えられている患者の割合が多かった (図6B)。

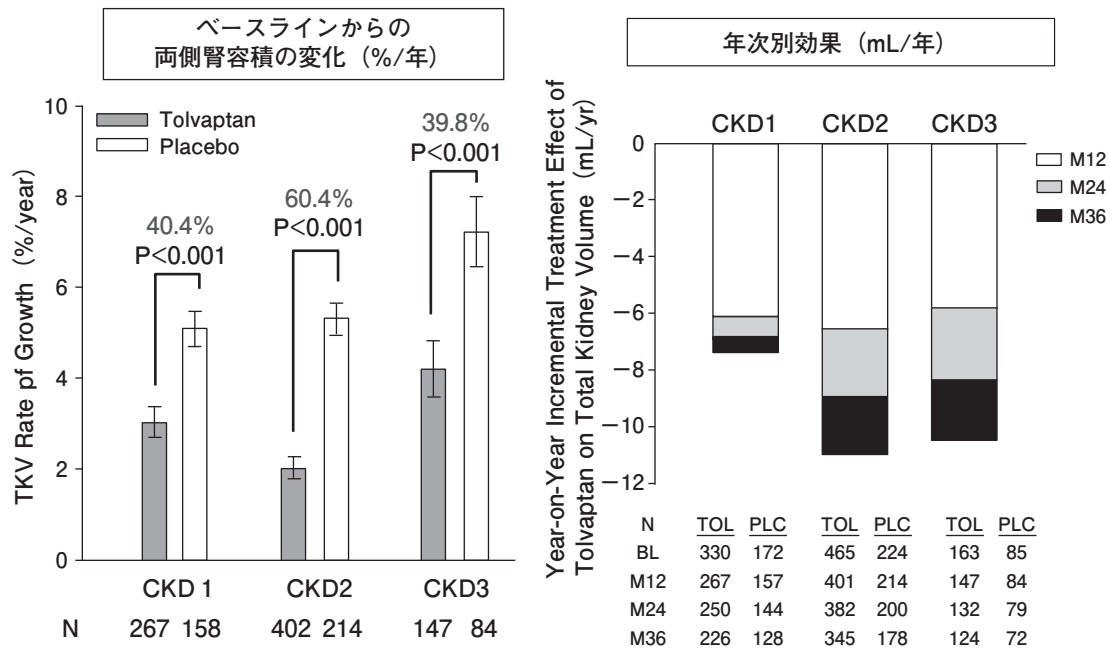


図4 TEMPO 試験結果 (CKD ステージ別サブ解析) 両腎容積の変化

いずれの CKD ステージでも腎容積の増大を有意に抑制していた。年次別効果では、いずれの CKD ステージでも 1 年目に大きな効果が現れていることが示された。さらに CKD2, CKD3 においては、2 年目も 3 年目も効果が持続していた。(文献7から引用、一部改編)

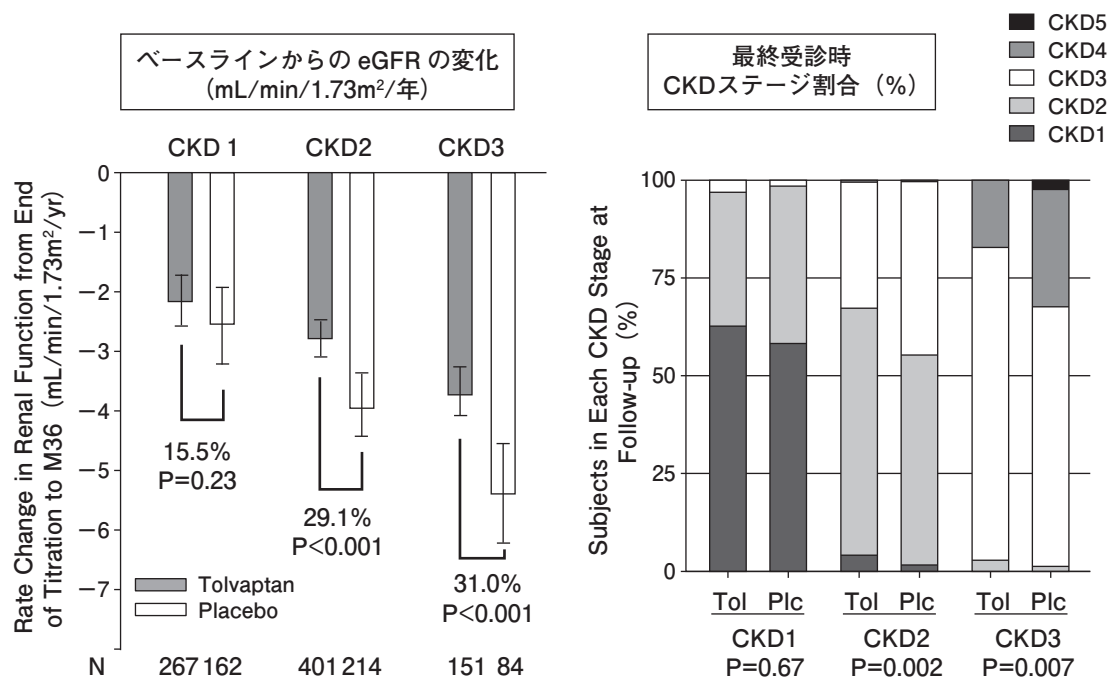


図5 TEMPO 試験結果 (CKD ステージ別サブ解析) 腎機能の変化

CKD1 ではもともと腎機能が良好であり、有意差は出なかったが、CKD2, CKD3 においては、腎機能低下速度を有意に抑制していた。その結果、3 年後最終受診時の CKD ステージ割合では、偽薬群で次のステージに移行している患者が多かった。(文献7から引用、一部改編)

(3) 有害事象

トルバプタン群において、ADPKD に関連する副次的イベントは少なかったが、ADPKD に関連しない水

利尿や肝機能障害のイベントが多く、そのために継続不可となった割合が 23% と偽薬群の 14% に対してより多かった<sup>6)</sup>。逆にトルバプタン群に比べて偽薬群で

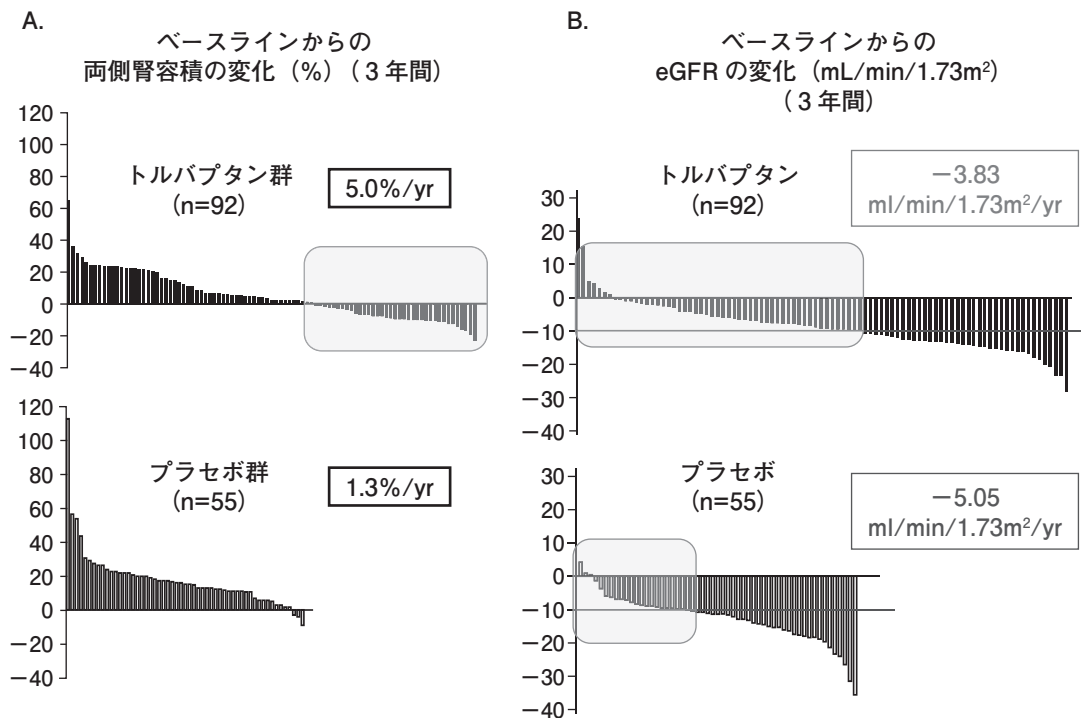


図6 TEMPO 試験結果（日本人サブ解析）両腎容積の変化と腎機能の変化

日本人での両腎容積の年間変化率はトルバプタン群で1.3%/年、プラセボ群で5.0%/年であった。グラフは個人別の年間の変化を示したものでトルバプタン群の半数近くで腎容積が減少していた（図6A）。eGFRの変化率は偽薬群で-5.05 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) だったのに対して、トルバプタン群では-3.83 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) と腎機能低下速度抑制効果を示した。個人別の変化でも3年間で-10 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr) 以下に抑えられている患者の割合が多かった（図6B）。（文献8から引用、一部改編）

血尿ならびに嚢胞感染症の頻度が高かった。

#### (4) 結論

以上より、トルバプタンは偽薬群に対して、3年間の両腎容積増加ならびに腎機能低下を抑制し有効性を示すことはできたが、副次的合併症のために継続困難な患者の割合が多かったと結論している。

#### 5-2 トルバプタンの適応

2014年3月に世界で初めて日本でトルバプタンが「進行性の常染色体優性多発性嚢胞腎」患者に対して保険適応として認可された。その適応は、①両側総腎容積 (TKV) 750 ml 以上、かつ②腎容積増大速度 ( $\Delta$ TKV)：概ね5%/年以上、を満たすという条件があるために腎容積の測定が2回以上必要となる。また主な禁忌は、eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、妊婦、妊娠している可能性のある婦人である。

適応を考えるうえでの留意点として、年齢、性別、両側総腎容積、腎容積増大速度、腎機能、高血圧合併、遺伝子型、脱水などの有害事象に対応できるか、など

が考えられる。さらに腎機能の推移、女性では挙児希望も含めて生活環境も十分に考慮する必要がある。最近、約700人の患者解析から得られた、年齢と腎容積 (htTKV) をもとにした腎機能の推移を予測するグラフも報告されており、適応を考慮するうえで有用と思われる<sup>9)</sup>。

#### 5-3 トルバプタン投与の実際

トルバプタンは入院下での投与開始が義務付けられている。私どもの施設では2泊3日の入院としている。1日目は入院直後に内服、2日目は患者の生活に合わせた内服時間を設定する。通常量（トルバプタン 60 mg）を投与した17例の尿量は、1日目 8.6 L、2日目 7.0 L、尿回数は1日目 24回、2日目 20回、夜間尿回数は2日ともに2~4回程度、体重は若干減少傾向であった。

トルバプタンの投与を開始した患者の1例を図7に示す。

午前10時に入院し、11時に45 mg 内服したところ、2時間後から30~40分おきの排尿が認められた。18

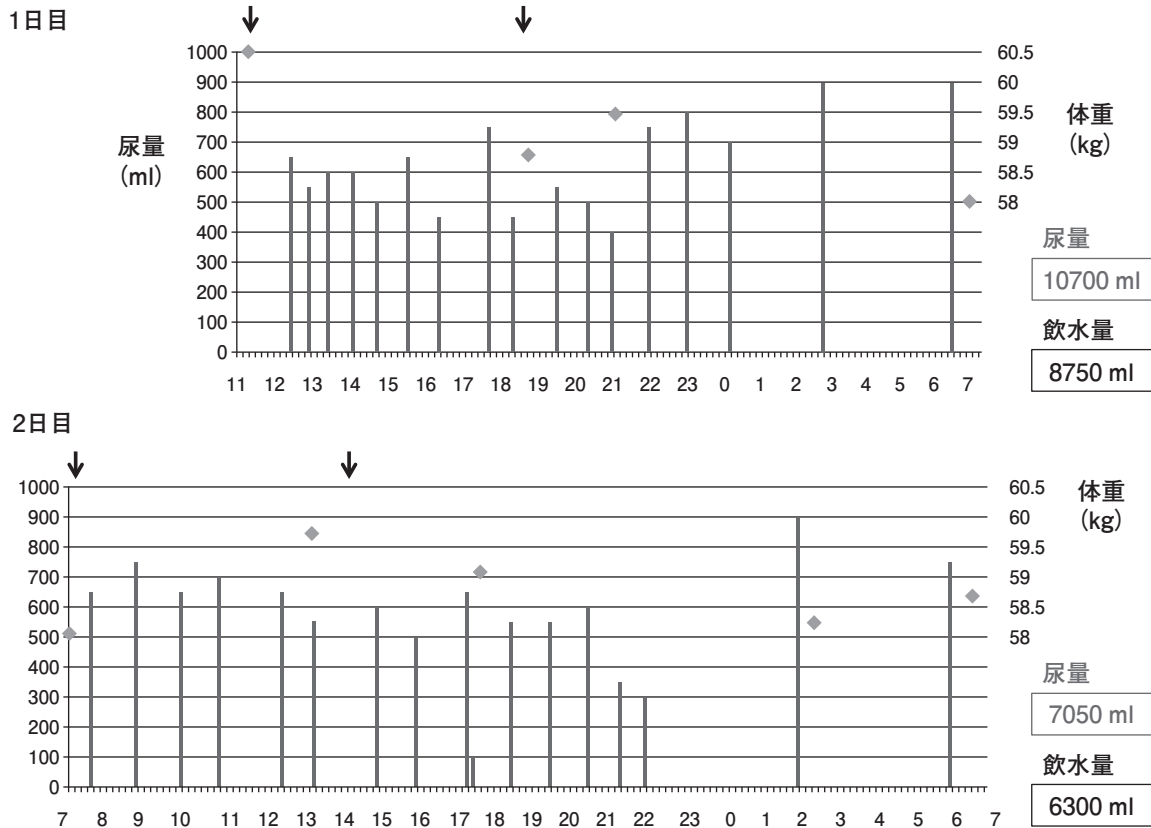


図7 トルバプタン投与例の尿量と体重変化

1日目は10L以上の尿量であり体重減少を認めたが、2日目は尿量も減少し、体重も維持していた。

時30分に15mg内服後は約1時間おきになり、夜間は2回の排尿があった。翌日の朝の内服まで尿回数は17回で(1日換算で20回)、尿量は10.7L(1日換算で12.8L)に達した。飲水量が8.75Lであったため体重は2kg減少したが、脱水症状は認められなかった。2日目も同量を継続し、本人の日常生活に合わせて朝7時に内服した。排尿間隔は約1時間ごとになり、夜間は1回のみだった。1日尿回数は16回、尿量は7.05Lまで減少し、さらに飲水量は6.3Lだったが、体重はほとんど変化がなかった。

その後、外来では、尿量測定はできていないが、飲水量から逆算すると1日尿量は5~6Lである。その後、90mg、120mgと投与量を増量したが、尿量増加はほとんどなく、夜間尿もほとんどなく経過している。本患者の両腎容積の変化率は投与前の7%/年が投与後は-0.5%/年と縮小していた。

#### 5-4 経済的支援—指定難病—

本薬剤は非常に高価であるが、2015年1月から「難病新法」が制定され、多発性嚢胞腎(ADPKDならび

にADPKD)が難病に指定され、経済的な支援が始まった。申請には、患者が保健所で申請書を受け取り、難病指定医が臨床個人調査票を記入する必要がある。

#### 6 おわりに

トルバプタンが認可されてから2年経過し、多くの患者に投与され始めた。まだ腎機能に対する長期効果など不明な点も多い。臨床試験においても顕著な効果が認められた患者もいれば、そうでない患者もいたことから、今後も症例の蓄積とともに詳細な解析を行っていくことが重要と思われる。

#### 文 献

- 1) Mochizuki T, Tsuchiya K, Nitta K : Autosomal dominant polycystic kidney disease : recent advances in pathogenesis and potential therapies. Clinical and experimental nephrology 2013; 17 : 317-326.
- 2) Pei Y : Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron Clinical practice 2011; 118 : c19-30.
- 3) Grantham JJ, Cook LT, Wetzel LH, et al. : Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal

- cysts. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010; 5 : 889-896.
- 4) Wang X, Wu Y, Ward CJ, et al. : Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008; 19 : 102-108.
  - 5) Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. : Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012; 7 : 479-486.
  - 6) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 2012; 367 : 2407-2418.
  - 7) Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. : Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2016; 11 : 803-811.
  - 8) Muto S, Kawano H, Higashihara E, et al. : The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients : a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial. *Clinical and experimental nephrology* 2015; 19 : 867-877.
  - 9) Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. : Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease : a simple model for selecting patients for clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2015; 26 : 160-172.