

第 94 回 MSGR

トピック: 多発性嚢胞腎 (ADPKD), トルバプタン

腎臓内科
研修医

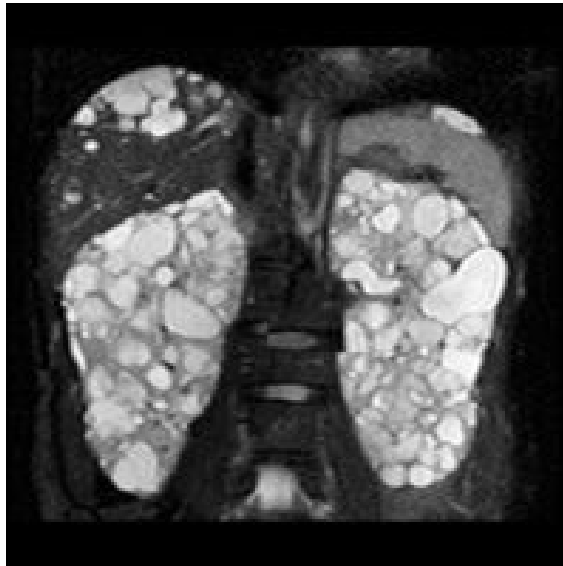
長沼 司
相川 純輝

ADPKDとは

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

常染色体優性多発性嚢胞腎

- ✓ 両側の腎臓に嚢胞が進行性に発生・増大する遺伝性疾患
- ✓ 頻度：3000-7000人に1人・・・遺伝性腎疾患で最多
- ✓ 合併症：脳動脈瘤（10%），肝嚢胞（90%），弁膜症（20%）



診断基準

1. 家族内発生確認あり

- 1) 超音波： 両腎に各々3個以上の嚢胞
- 2) CT, MRI： 両腎に各々5個以上の嚢胞

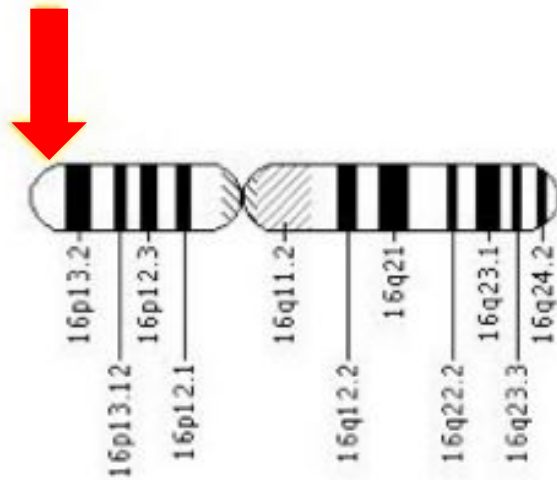
2. 家族内発生確認されない(以下の疾患を除外)

- 1) 15歳以下 CT, MRI, 超音波： 両腎に各々3個以上の嚢胞
- 2) 16歳以上 CT, MRI, 超音波： 両腎に各々5個以上の嚢胞

除外すべき疾患

- ・ 多発性単純性腎嚢胞 multiple simple renal cyst
- ・ 尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis
- ・ 多嚢胞腎 multicystic kidney
(多嚢胞性異形成腎 multicystic dysplastic kidney)
- ・ 多房性腎嚢胞 multilocular cysts of the kidney
- ・ 髄質嚢胞性疾患 medullary cystic disease of the kidney
(若年性ネフロン癆 juvenile nephronophthisis)
- ・ 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患) acquired cystic disease of the kidney
- ・ 常染色体劣性多発性嚢胞腎 autosomal recessive polycystic kidney disease

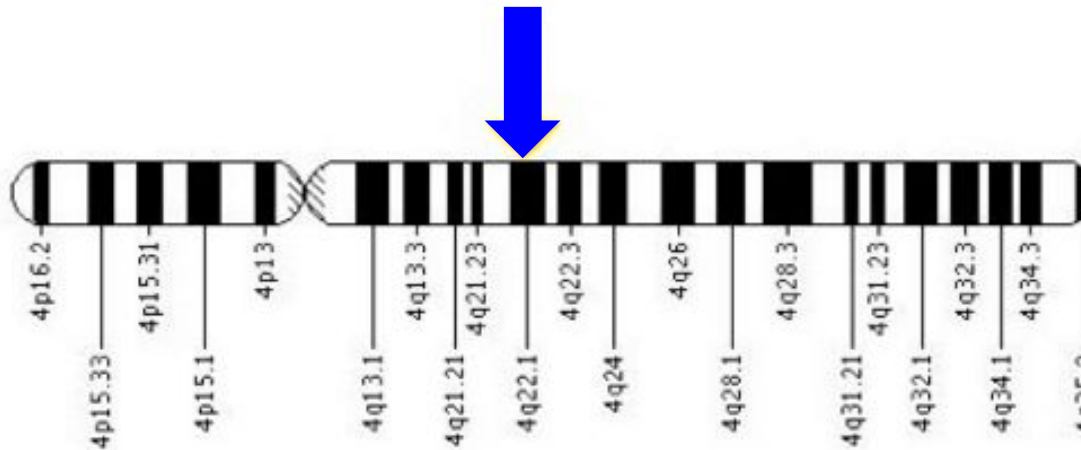
原因遺伝子



- **PKD1: 85%**
16番染色体短腕

The *PKD1* gene is located on the short (p) arm of chromosome 16 at position 13.3.

末期腎不全への移行 平均54歳

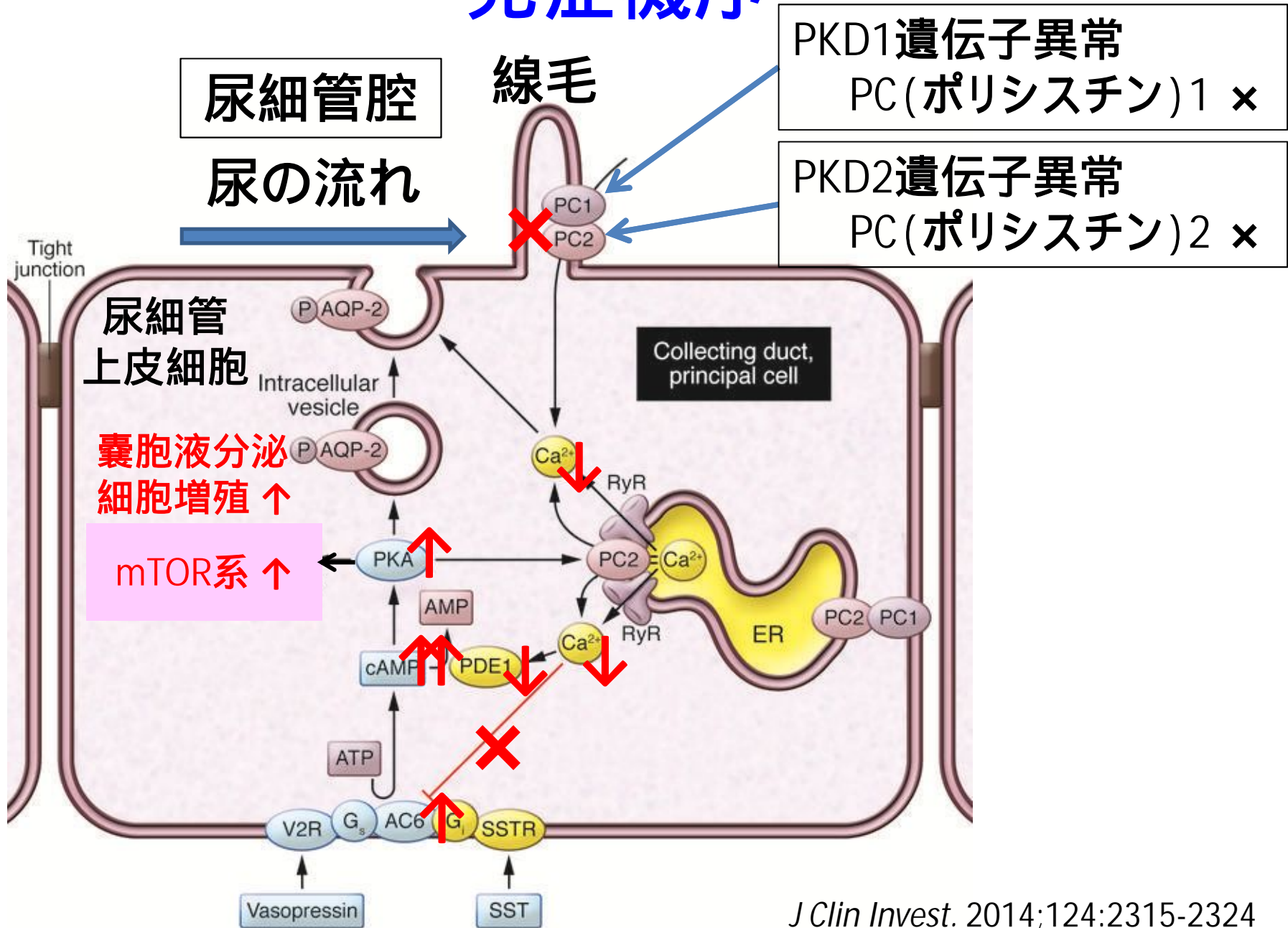


- **PKD2: 15%**
4番染色体長腕

The *PKD2* gene is located on the long (q) arm of chromosome 4 at position 22.1.

末期腎不全への移行 平均74歳

発症機序



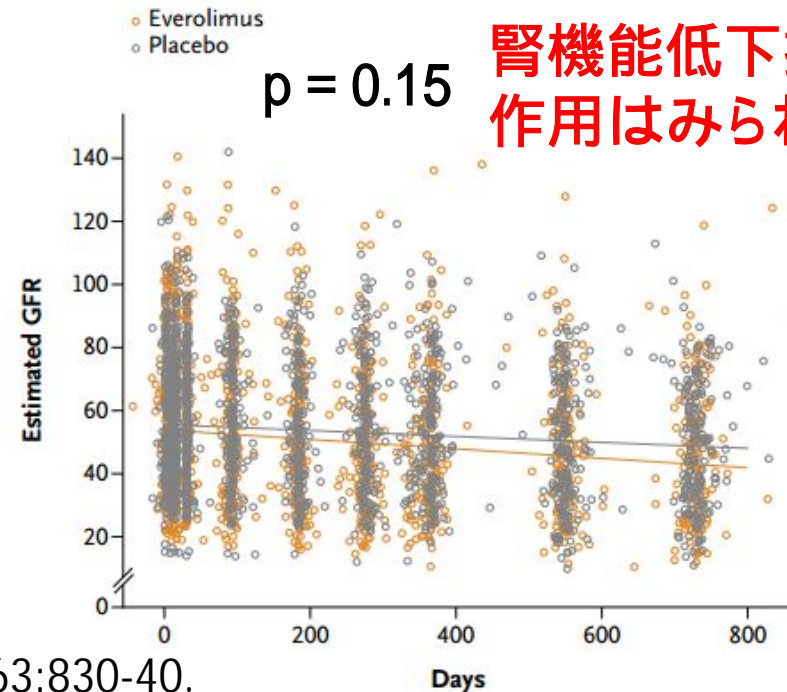
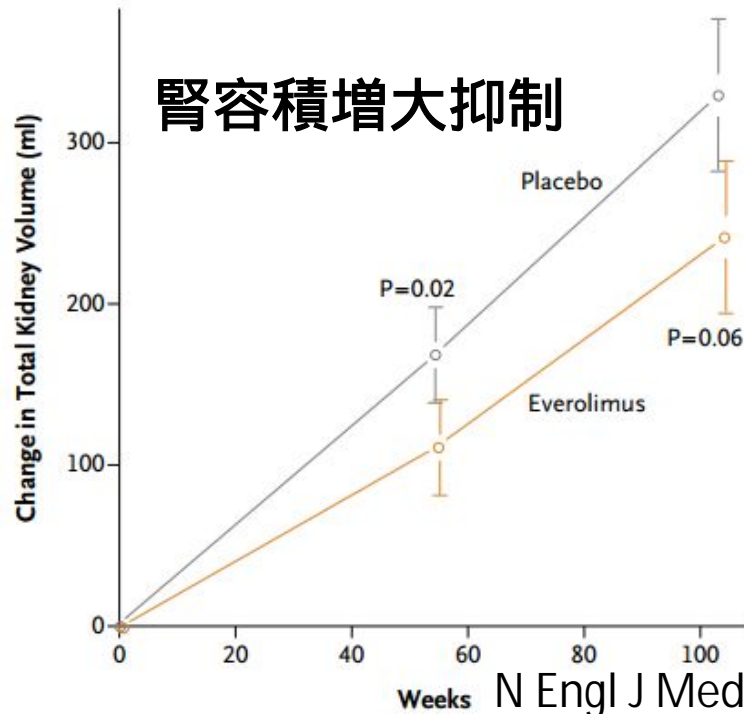
mTOR系を抑制する治療

mTOR阻害薬(エベロリムスなど)

mTOR:細胞内シグナル伝達に關与する酵素の一種
細胞増殖と細胞周期に關与

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease



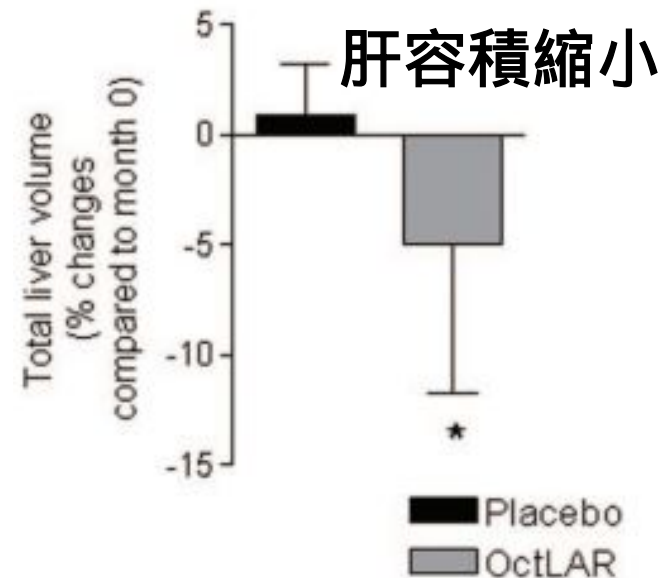
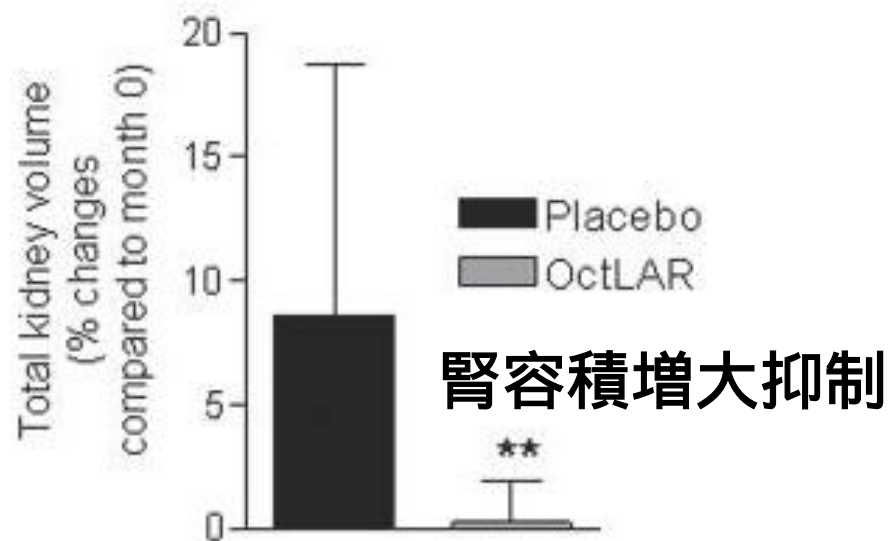
cAMPを抑制する治療

ソマトスタチンアナログ(オクトレオチドなど)

ソマトスタチン:視床下部から産生, GHを抑制

ソマトスタチン受容体に結合するとcAMPを抑制

Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin
for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver
Disease **CLINICAL RESEARCH** www.jasn.org



ソマトスタチンアナログ

平均値	オクトレオチド		プラセボ		p
	投与前	12か月後	投与前	12か月後	
Cr(mg/dL)	1.1	1.1	1.1	1.2	0.56
GFR(mL/min/1.73m ²)	68.1	64.6	70.8	65.7	0.98

**CrやGFRに関しては有意差がみられず、
観察期間は短かった。**

現在、北米で他施設共同ランダム化比較試験が進行中。

cAMPを抑制する治療

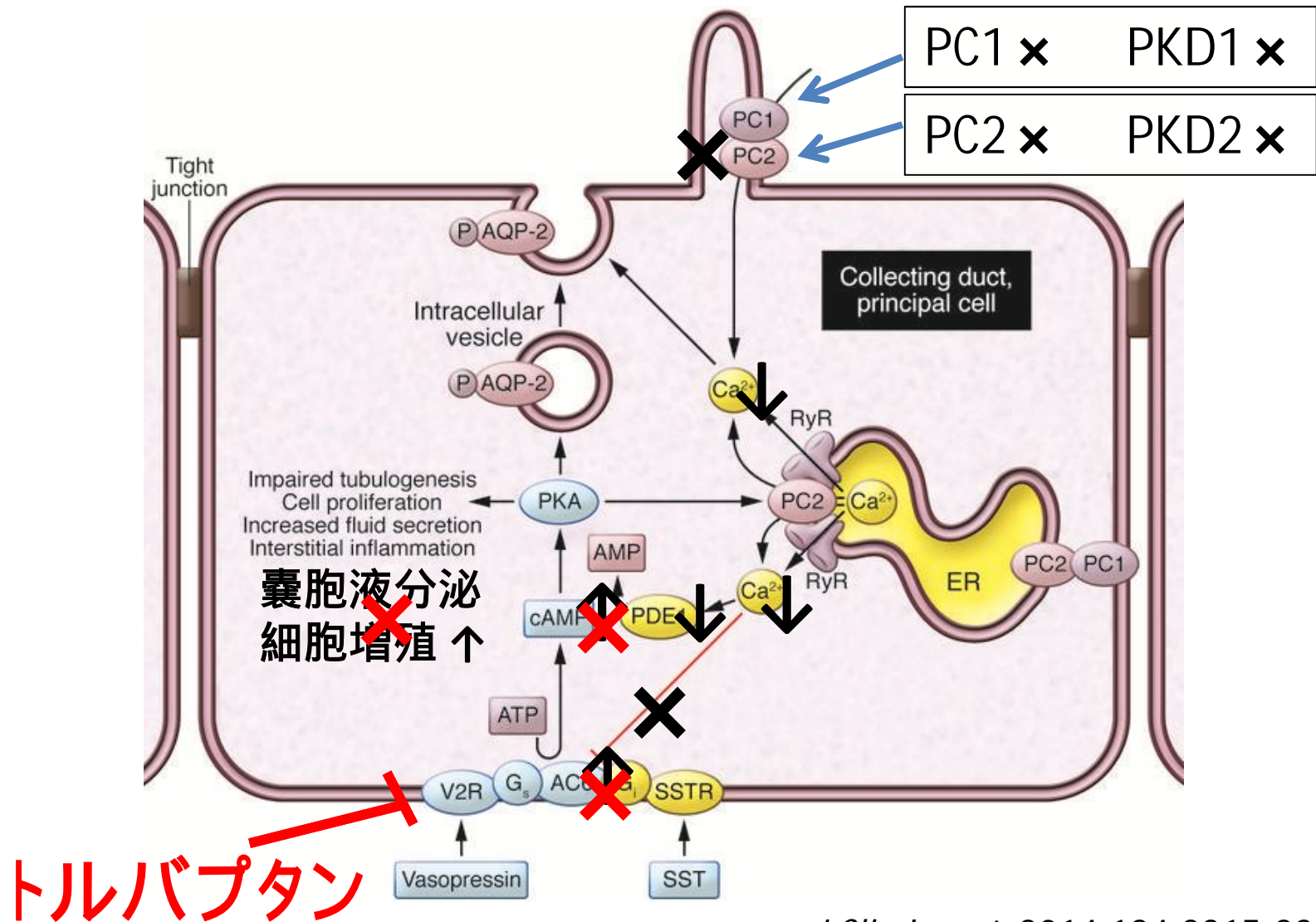
バソプレシン受容体 (V2R) 拮抗薬 (トルバプタンなど)

バソプレシン: 視床下部で産生され下垂体後葉から分泌

される抗利尿ホルモン (水再吸収ホルモン)

V2Rと結合するとcAMPの産生が増加

トルバプタン (V2R拮抗薬) の作用



Tolvaptan in Patients with
Autosomal Dominant Polycystic
Kidney Disease

常染色体優性遺伝型多発性嚢胞腎
に対するトルバプタン

N Engl J Med.2012 December 20;367(25):2407-2418.

【方法】

< 試験デザイン >

第3相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照試験

< 期間 >

2007年1月～2009年1月

< 施設 >

日本を含む世界15カ国129施設

< 主要評価項目 >

総腎容積年間変化率

< 副次的評価項目 >

臨床的進行

腎機能低下

用量調節期間後血清Cr値逆数の25%減少

受診、治療を要する腎臓痛

高血圧の悪化

血圧カテゴリ変化、治療強化必要性増加

アルブミン尿増悪

< 参加者の条件 >

ADPKD患者

18 ~ 50歳

MRIで総腎容積 750ml

推定CCr 60ml/min

< 割付 >

トルバプタンを各患者の最大容量で1日2回
投与群: プラセボ群=2:1に無作為割付

< 介入方法 >

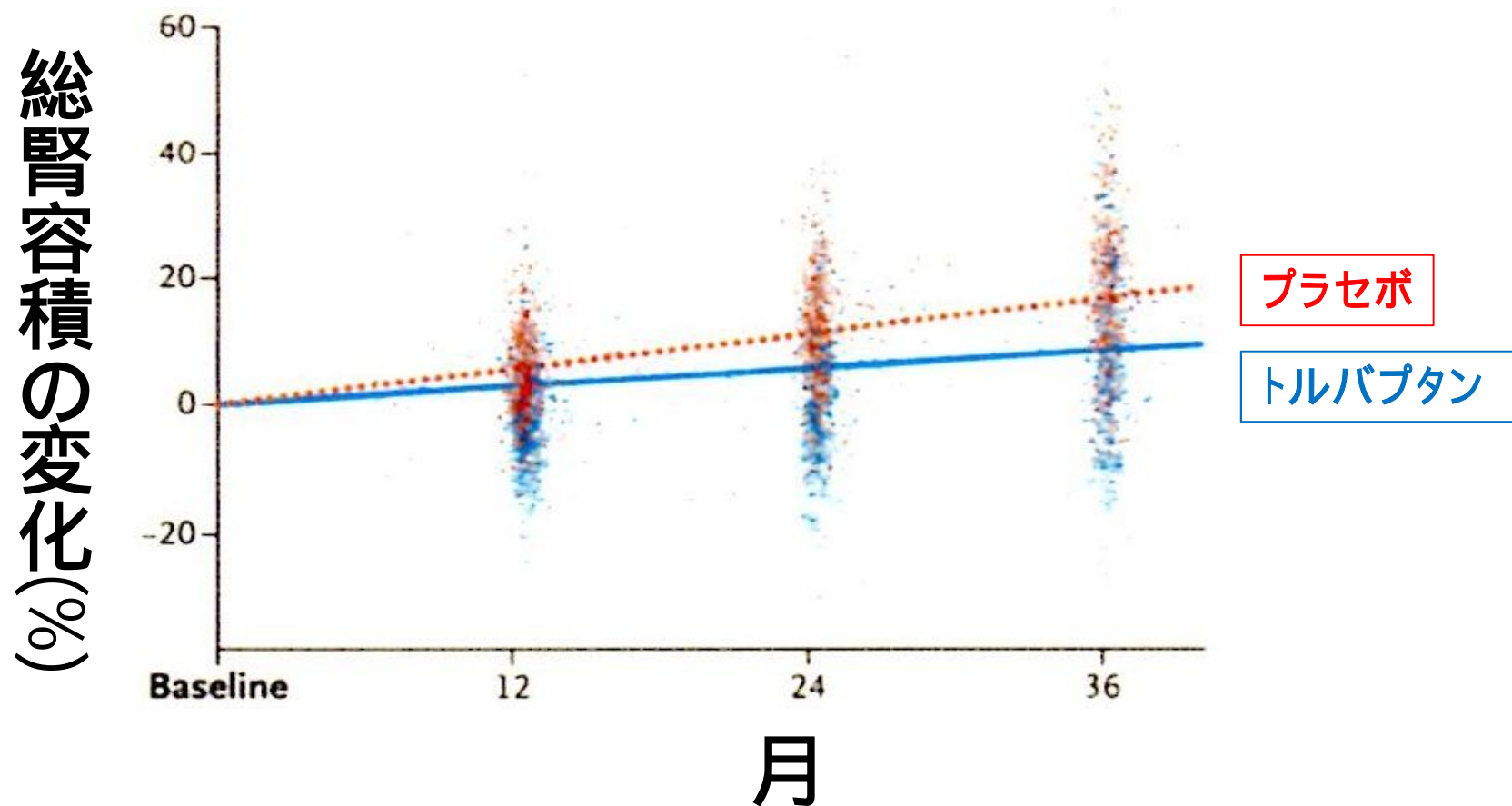
- ・トルバプタン朝45mg夕15mgで開始
 - 1週間後、朝60mg夕30mg
 - 1週間後、朝90mg夕30mg・・・
- と各患者の最大耐容量まで増量

< 主要評価項目 >

3年間での総腎容積増加

トルバプタン群2.8%/年 vs プラセボ群5.5%/年

P < 0.001で有意差あり

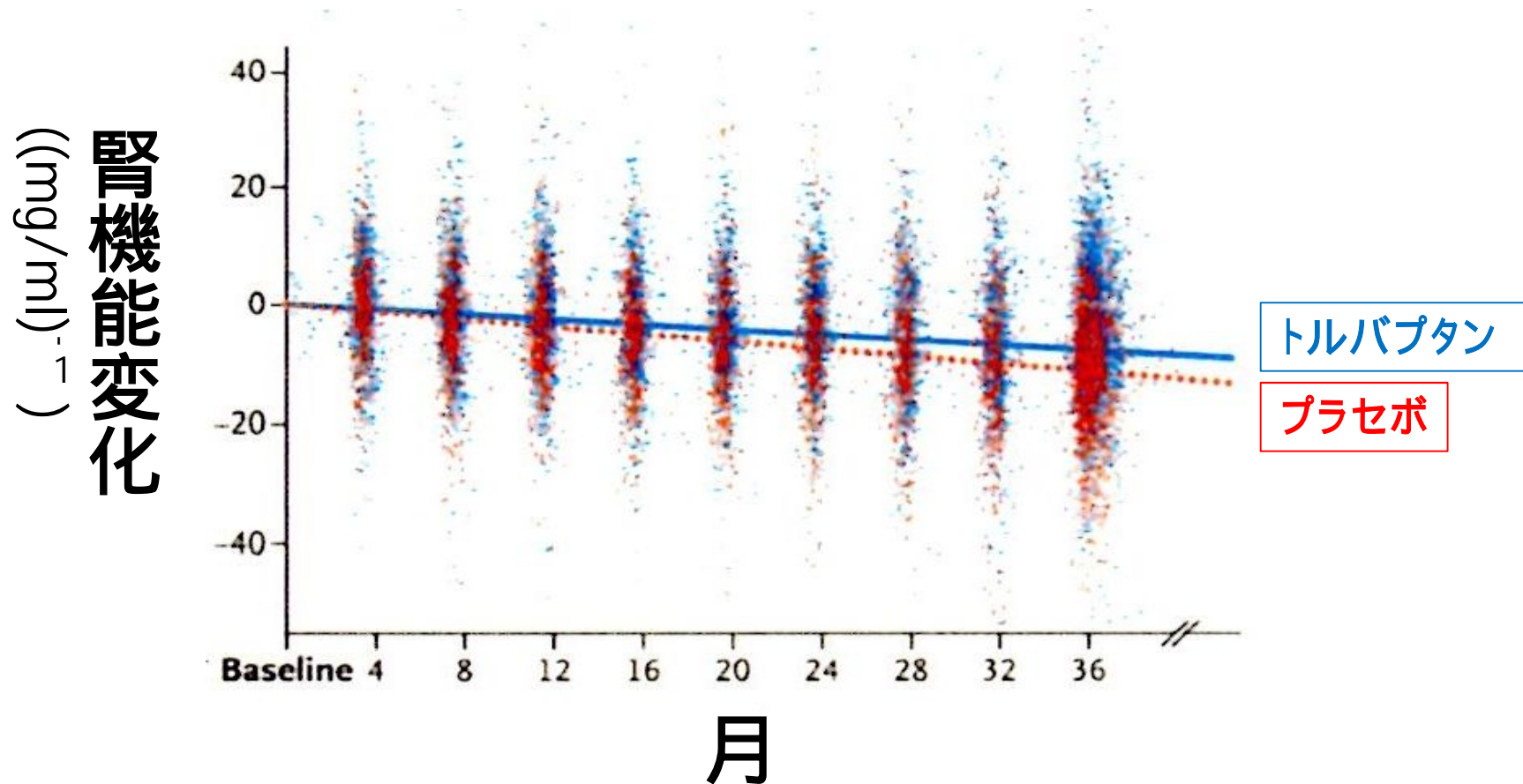


< 副次的評価項目 >

腎機能低下

血清Crの逆数で年間 $-2.61(\text{mg/ml})^{-1}$ vs $-3.81(\text{mg/ml})^{-1}$

$P < 0.001$ と有意差あり



< 有害事象 >

群間比較

- ・発生率 - 両群とも97.5%と**同等**
- ・重篤例 - 両群とも5%と**同等**
- ・中止率 - トルバプタン群23%、プラセボ群13.8%

	<u>トルバプタン群</u>	<u>プラセボ群</u>
・血清Na > 150mmol/l	4.0%	1.4%
・痛風レベル尿酸値上昇	2.9%	1.4%
→ 重篤な有害事象や中止の原因とはならず		

正常上限2.5倍以上のALT上昇	4.9%	1.2%
正常上限1.5倍以上のBil上昇	0.9%	1.9%

→トルバプタン群の2人が上記が原因で中止

【結論】

- ・ADPKD患者に対するトルバプタン投与はプラセボと比較して3年にわたり総腎容積増加と腎機能低下を遅延させた
- ・トルバプタン投与時には、肝酵素、低Na血症、尿酸値をモニタリングする必要あり

トルバプタン(サムスカ®)

2014年3月24日にわが国が世界に先駆けて
ADPKDに対して適応拡大

【適応】

両腎容積750mL以上
嚢胞増大が年率5%以上
eGFR 15mL/min/1.73m²

【用法・容量】

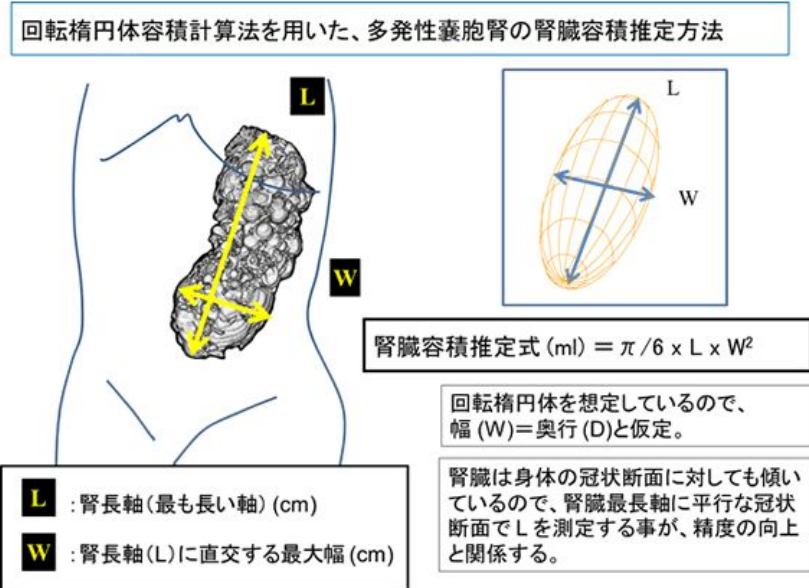
1日60mgを2回(朝45mg, 夕15mg)に分けて投与を開始。
1週間以上投与し, 忍容性がある場合には, 1日90mg,
1日120mgまで段階的に増量可能。

【参考】

心不全における体液貯留: 15mgを1日1回投与
肝硬変における体液貯留: 7.5mgを1日1回投与

腎容積の計測はどのように行うか？

✓ 超音波検査 ⇒ 計測困難



✓ CT検査 or MRI検査 ⇒ 専用ソフトを用いて計測

当院ではCT検査での腎容積計測を採用

・ 富士フィルム 「VINCENT」

・ ザイオソフト株式会社 「Ziostation2」

サムスカ®の薬価

サムスカ15mg	約2600円	
➤1日60mg	約10400円	1か月で約312000円
➤1日90mg	約15600円	1か月で約468000円
➤1日120mg	約20800円	1か月で約624000円

【高額療養費制度】 一般所得家庭で1日60mgの場合
1-3か月 約80000円/月が自己負担限度額
4か月以降 44400円/月が自己負担限度額

2015年1月からADPKDが**指定難病**になった。

高額所得家庭でも20000円/月までの自己負担

当院でのトルバプタン導入方法(例)

	1日目	2日目	3日目	4日目
朝	入院	トルバプタン 45mg	トルバプタン 45mg	トルバプタン 45mg
昼	トルバプタン 15mg	服薬指導	採血	退院
夕		トルバプタン 15mg	トルバプタン 15mg	

4-5日の入院で導入

当院でのトルバプタン治療

・ 人数	10人(男5人, 女5人)
・ 年齢(平均)	56.4 ± 10.4歳
・ 導入時腎容積(平均)	1817.6 ± 1023.2mL
・ 導入前Cr(平均)	1.43 ± 0.63mg/dL
・ 導入前eGFR(平均)	44.9 ± 20.84mL/min
・ 観察期間(平均)	7.8 ± 4.3ヵ月
・ 投与量(平均)	72 ± 26.7mg

当院でのトルバプタン治療

・ 入院中尿量 (平均)	4864.4 ± 1039.6mL/day	
・ 入院前Na (平均)	140.7 ± 1.6mEq/L	} P=0.44
・ 入院中Na (平均)	141.5 ± 2.4mEq/L	
・ 肝障害	2名 (1名は減量)	
・ Na>145mEq/L	3名 (1名は減量)	
・ Na>150mEq/L	0名	
・ 離脱者	0名	

結語

ADPKDは、これまで確立した積極的治療がなく、患者さんに明るい希望がなかったが、新薬の登場により希望が持てるようになった。