

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

ADPKD における腎容積と腎機能

Kidney volume and renal function in ADPKD

堀江重郎 武藤 智

Shigeo HORIE and Satoru MUTO

要 旨

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)では、嚢胞容積の増大により腎容積が指数関数的に増加し、また、腎不全に進行する群は腎機能正常群と比べて腎容積、嚢胞容量、嚢胞の腎全体に占める割合、腎容積増大量が有意に大きいことから、腎容積そのものが治療効果を評価する surrogate marker である可能性がある。

2型バゾプレシン受容体(V_2 受容体)は、嚢胞腎の動物モデルにおいて、腎重量、嚢胞形成およびバイオマーカーである腎組織内 cAMP 量を有意に抑制することから、 V_2 受容体阻害薬であるトルバプタンの臨床治験が進んでいる。トルバプタンは腎嚢胞の増大を強く抑え、腎機能低下を抑制する可能性が示唆されている。

はじめに

腎疾患に対する創薬では、腎機能の低下を抑制する、あるいは腎機能を改善することにより、透析療法の導入を回避あるいは延期することが一般的なアウトカムと考えられるものの、多発性嚢胞腎では、嚢胞の増大により正常腎容積が減少しても個々のネフロンの hyperfiltration により eGFR は長期間保たれるために、評価項目として eGFR は ADPKD の進行度を表わす指標としては不適切である可能性がある^{1,2)}(図1)。また、多発性嚢胞腎は腎疾患であると同時に、嚢胞上皮細胞が増殖する観点からは良性腫瘍とも考えられる。薬剤の抗腫瘍効果は、腫瘍の容積を示す計測値で評価する(response evaluation criteria in solid tumors: RECIST 基準)ことが一般的である。嚢胞腎においても腎の

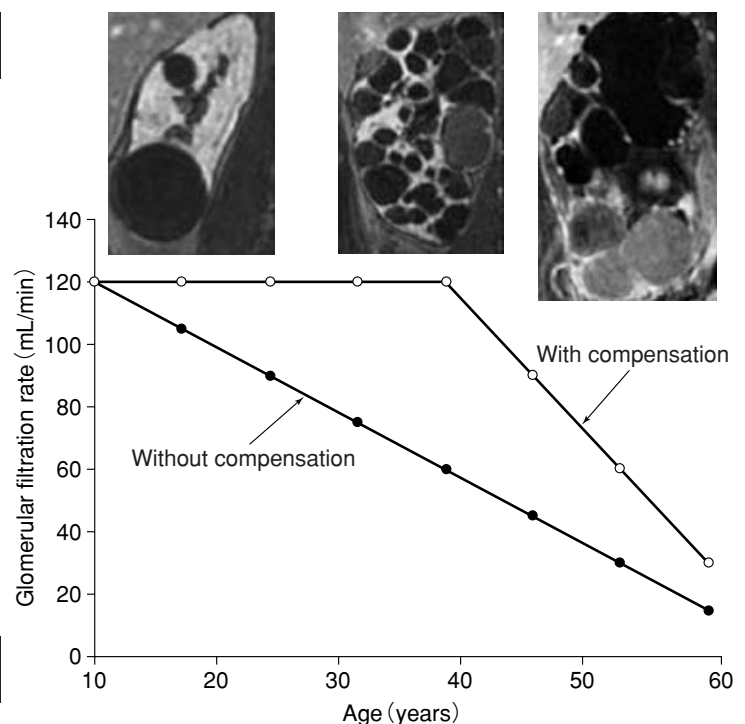


図1 年齢と腎機能との関係

腎機能は残存腎によって代償されるため、GFRは嚢胞腎の病勢進行の正確な指標とならない。(文献2より引用)

容積あるいは嚢胞の容積の推移が病態の重症度のバイオマーカーとならないか、The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP)では、容積の評価をMRIを用いて統一して検討している³⁾。ADPKDでは嚢胞容積の増大により、腎容積は指数関数的に増加する⁴⁾。GFRの減少に寄与する因子としては、体表面積、腎容積、および高尿浸透圧があげられている。腎不全に進行した群は腎機能正常群と比べて腎容積、嚢胞容量、嚢胞の腎全体に占める割合、腎容積増大量が有意に大きいと報告

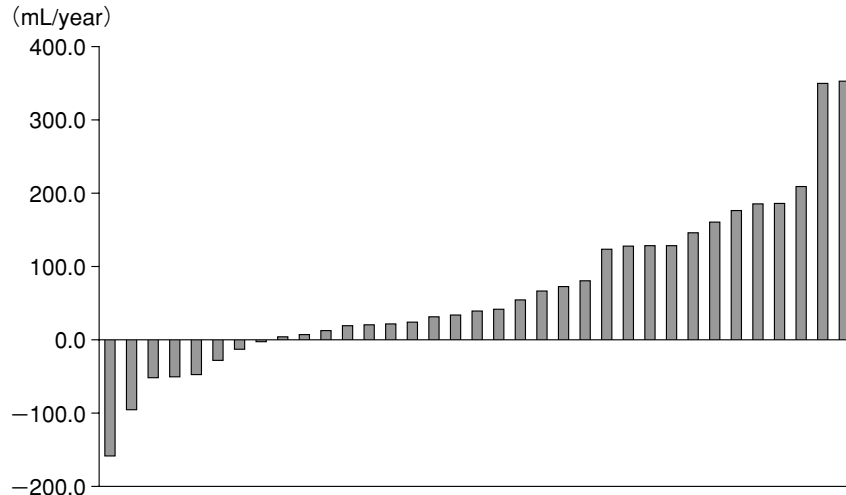


図 2 本邦の ADPKD 症例の腎容積年間低下量 (waterfall plot)
年間腎容積変化量中央値は 53.9 mL (文献 9 より引用)

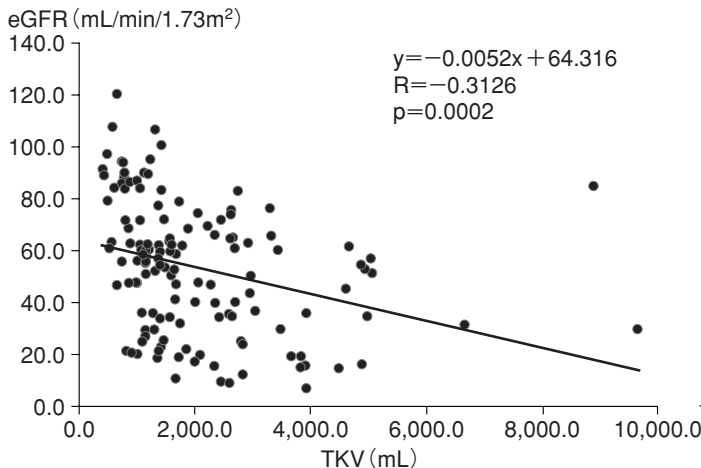


図 3 本邦の ADPKD 症例の eGFR と腎容積の関係
eGFR は腎容積と有意に逆相関した ($y = -0.0052x + 64.316$, $R = -0.3126$, $p = 0.0002$).
(文献 9 より引用)

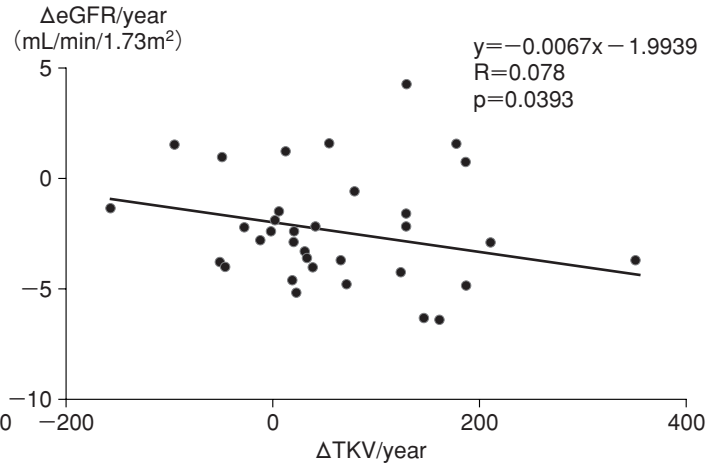


図 4 ADPKD 症例における年間 eGFR 変化量 ($\Delta eGFR/y$) と
年間腎容積変化量 ($\Delta TKV/y$)
 $\Delta eGFR/y$ は有意に $\Delta TKV/y$ と逆相関する ($y = -0.0067x - 1.9939$, $R^2 = 0.078$, $p = 0.0393$)
(文献 9 より引用)

されている^{5,6)}。

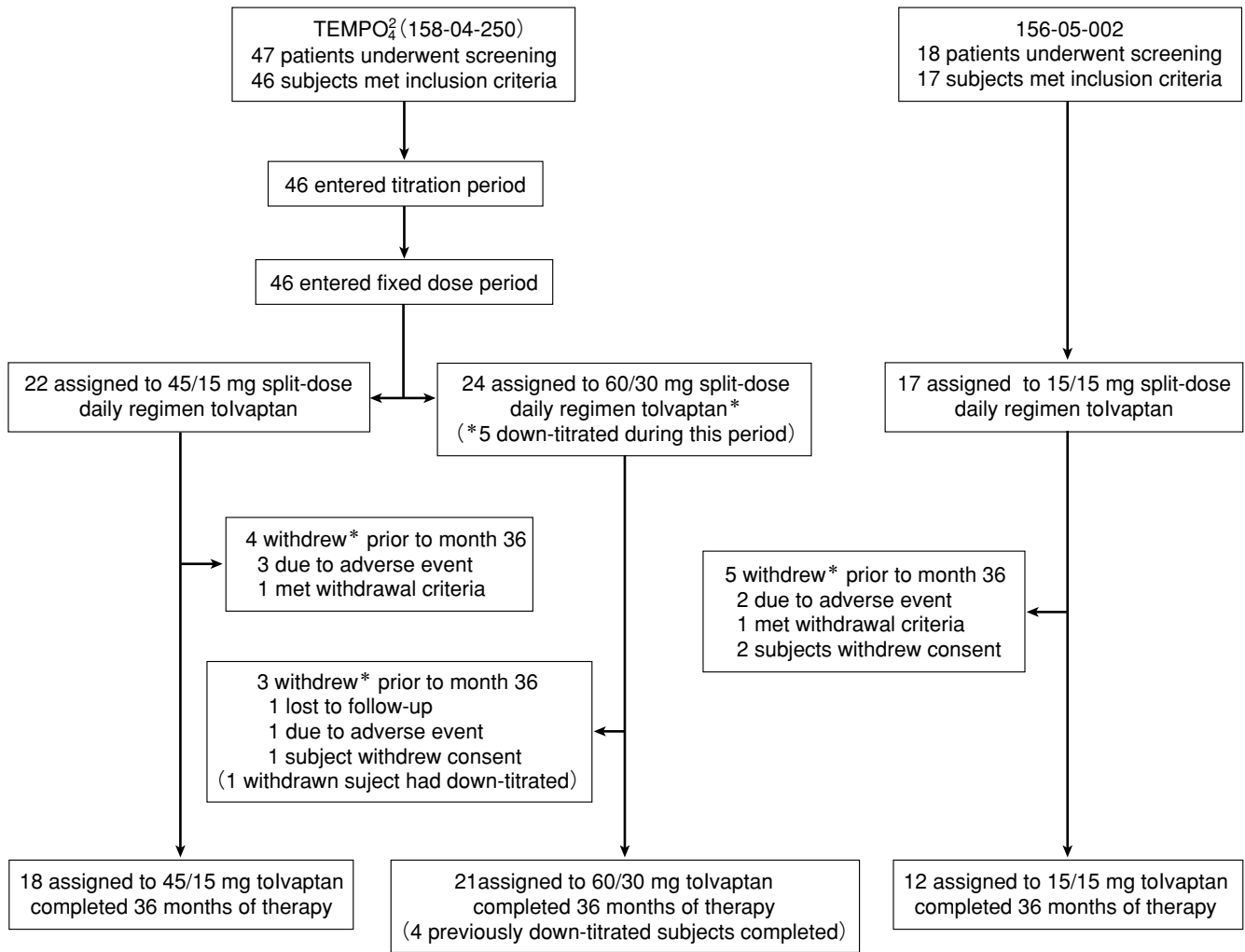
腎容積の年間平均増大量は、従来の報告では 24~54 cm³ と報告されている^{6~8)}。帝京大学病院における検討では、年間の腎容積変化量の中央値は 53.9 mL であり(図 2)、従来の欧米からの報告とほぼ一致することが確認できた⁹⁾。

腎容積と GFR^{5,6)}、および腎容積の増大速度と GFR の変化^{5,7)}は逆相関すると報告されているが、われわれの検討でも同様であった(図 3, 4)⁹⁾。また、欧米の ADPKD 患者における GFR 低下速度は平均 2.4~5.9 mL/min/year と報告されている^{5,7)}。われわれの検討では、本邦の ADPKD 患者における eGFR 低下速度は中央値 2.8 mL/min/1.73 m²/year であった⁹⁾。したがって、GFR が低下する速度は欧米

人と日本人ではほぼ同等と考えられる。

嚢胞腎と V₂受容体

V₂受容体は尿細管細胞の基底側に存在し、主として集合管においてナトリウムと水の再吸収に作用する。腎尿細管細胞である LLC-pK1 においても絨毛においても V₂受容体がアデニル酸シクラーゼと共存し、バゾプレシンが陽イオンのコンダクタンスを高めることが報告されている¹⁰⁾。バゾプレシンは V₂受容体、G 蛋白を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、腎集合管で cAMP を上昇させる。嚢胞腎モデル動物である PCK ラットおよび pcy マウスでは、

Subject disposition in TEMPO₄ and 156-05-002 trials

*Detailed withdrawal information may be found in supplementary material

図 5 ADPKD に対するトルバプタンの臨床試験

(文献 14 より引用)

腎において cAMP 量が増加しており、また、cAMP により転写調節される aquaporin 2 およびバゾプレシン V₂受容体の発現が増加している。

バゾプレシン V₂受容体阻害薬モザパブタンは心不全による浮腫改善薬として開発されていたが、嚢胞腎モデル動物に投与したところ、腎 cAMP 含有量が減少し嚢胞形成が劇的に減少した¹¹⁾。また、*Pkd 2* の部分的なノックアウトマウスでもこの薬剤により嚢胞形成が抑制された¹²⁾ことから、*PKD1*、*PKD2* いずれの遺伝子異常にも、嚢胞形成抑制効果があることが示された。ヒト V₂受容体に特異的な阻害薬トルバプタンを PCK ラットに投与したところ、PCK ラットでみられる分子異常である活性型 ras、リン酸化 ERK の増加を抑え、また、腎重量、嚢胞形成およびバイオマーカーである腎組織内 cAMP 量を有意に抑制した¹³⁾。

V₂受容体阻害薬の臨床効果

ADPKD に対するトルバプタンの臨床試験として、米国と日本で open label, one-arm で観察期間 3 年の臨床試験 (米国 158-04-250 TEMPO₄, ClinicalTrials.gov; NCT00413777, 日本 156-05-002, NCT00841568) が行われた¹⁴⁾。米国では eGFR < 30 mL/min/1.73 m², 1 年以内に透析療法または腎移植の可能性のある症例、利尿薬の投与を受けている症例が除外された。わが国の試験では加えて、血清クレアチニン値 ≥ 2.5 mg/dL, コントロールされていない高血圧, 収縮期血圧 < 90 mmHg などが除外されている。トルバプタンの服用量については、朝夕の分割投与で 15/15, 30/15, 45/15, 60/30, 90/30 mg/day の 6 パターンのうち、長期服用が可能な容量を患者が選択した (図 5)。

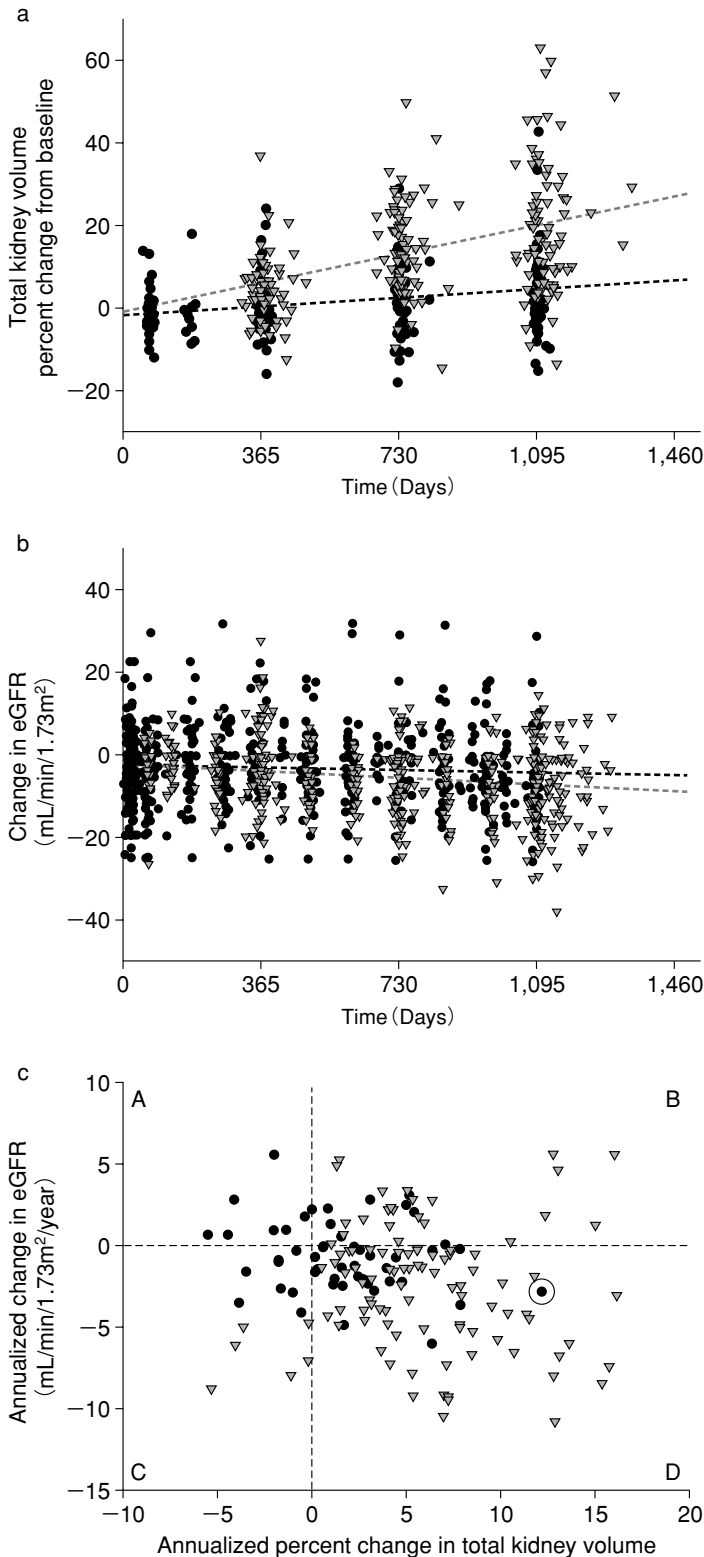


図 6 トルバプタン治療群と対照群との比較

- トルバプタン治療群 ▲対照群
- a : 腎容積の推移
- b : eGFR の推移
- c : 腎容積と eGFR の変化の相関 (文献 14 より引用)

one-arm の試験のため、治療群と比較対照する集団として、トルバプタン服用群の個々の症例に対応して、性、高血圧、年齢、身長、人種、さらに TKV または eGFR を一致させた症例を CRISP および National Institutes of Health-sponsored Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) に登録されているデータから抽出した¹⁵⁾。

トルバプタン治療を受けた 51 例と対照群 102 例を比較した。腎容積の変化については、3 年間でトルバプタン治療群が 98 mL (5.3 %, 1,635~1,734 mL), 対照群では 300 mL (19 %, 1,422~1,722 mL) であり、容積の変化率は治療群が 1.7%/year に対して対照群は 5.8%/year であった (図 6a) ($p < 0.001$)。すなわち、治療群では嚢胞の増大速度が 70 % 抑えられていることになる。

また、eGFR の変化は治療群では平均 61.6 mL/min/1.73 m² から 55.9 へ低下し、低下速度が -0.71 mL/min/1.73 m²/year であるのに対し、対照群では 61.9~55.4 mL/min/1.73 m² で、低下速度は -2.1 mL/min/1.73 m²/year ($p = 0.01$) であった (図 6b)。実際に腎容積と eGFR の変化量は負の相関を示していた ($r = -0.21$, $p < 0.01$) (図 6c)。これらの結果から、トルバプタンは腎嚢胞の増大を強く抑え、腎機能低下を抑制する可能性が示唆された。最終的な結果は、現在解析中のトルバプタンの無作為割付二重盲検の第 3 相試験から得られることが期待されている。

mTOR 阻害薬の臨床効果

ADPKD の嚢胞上皮細胞では、セリン・スレオニンキナーゼである mTOR の発現が亢進していることが報告されている¹⁶⁾。嚢胞腎動物モデルでは mTOR 阻害薬のシロリムス¹⁷⁾、およびエベロリムス¹⁸⁾が嚢胞の増殖、腎機能の低下、および蛋白尿を抑制することが報告されている。また、シロリムスを免疫抑制薬として腎移植に用いた ADPKD 患者において、腎と肝嚢胞の縮小が認められている^{16,18)}。これらの結果に基づいて mTOR 阻害薬による 2 つの臨床試験が実施されたが、いずれも腎容積の抑制および腎機能低下について有意な結果は得られなかった^{19,20)}。

まとめ

多発性嚢胞腎患者において、腎容積と eGFR は有意な逆相関を示し、腎容積と年齢は有意な相関を示した。V₂受容体阻害薬トルバプタンは腎嚢胞の増大を抑制することから、腎機能の低下も抑制することが期待されている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997 ; 63 (Suppl) : S93-S97.
2. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease : the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 148-157.
3. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 640-647.
4. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2122-2130.
5. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, et al. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease : a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1127-1134.
6. Lee YR, Lee KB. Reliability of magnetic resonance imaging for measuring the volumetric indices in autosomal-dominant polycystic kidney disease : correlation with hypertension and renal function. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 103 : c173-180.
7. King BF, Reed JE, Bergstralh EJ, et al. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst, and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1505-1511.
8. Sise C, Kusaka M, Wetzel LH, et al. Volumetric determination of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease by computed tomography. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2492-2501.
9. Tokiwa S, Muto S, China T, et al. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 539-545.
10. Raychowdhury MK, McLaughlin M, Ramos AJ, Montalbetti N, Bouley R, Ausiello DA, Cantiello HF. Characterization of single channel currents from primary cilia of renal epithelial cells. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 34718-34722.
11. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1323-1326.
12. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004 ; 10 : 363-364.
13. Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 846-851.
14. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS ; TEMPOFormula and 156-05-002 Study Investigators. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease : three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2499-2507.
15. Klahr S, Levey A, Beck G, Caggiula A, Hunsicker L, Kusek J, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-884.
16. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, Flask CA, Novick AC, Goldfarb DA, Kramer-Zucker A, Walz G, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 5466-5471.
17. Wu M, Wahl PR, Le Hir M, Wackerle-Men Y, Wüthrich RP, Serra AL. Everolimus retards cyst growth and preserves kidney function in a rodent model for polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2007 ; 30 : 253-259.
18. Qian Q, Du H, King BF, Kumar S, Dean PG, Cosio FG, Torres VE. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 631-638.
19. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gschaidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 830-840.
20. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, Rentsch KM, Spanaus KS, Senn O, Kristanto P, Scheffel H, Weishaupt D, Wüthrich RP. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 820-829.