

多発性嚢胞腎—治療の新たな展開

New strategy for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease

堀江重郎

Shigeo HORIE

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の腎疾患で、進行性に多数の嚢胞が両側の腎臓に発生・増大し、進行性に腎機能の低下をきたす。おおむね40歳頃から糸球体濾過率が低下し始め、約50%の患者が60歳代に末期腎不全に至り、腎代替療法を必要とする。ADPKDは腎嚢胞以外にも、肝嚢胞、脳動脈瘤、高血圧症などを合併する全身疾患である。

ADPKDの原因遺伝子はPKD1とPKD2で、85%にPKD1遺伝子の変異、15%にPKD2遺伝子の変異があるとされている。前者がより病状の進行が速いとされている。

バソプレシンV₂受容体拮抗薬であるトルバプタンが、ADPKDの腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が国際共同治験で示された。この結果を受け、2014年3月には世界に先駆けて、本邦においてトルバプタンがADPKD治療薬として承認された。また、2015年1月よりADPKDは国の定める難病にも指定され、重症例では医療費の援助を受けることができるようになった。

本稿ではADPKDの病態と新たな薬物治療を中心に述べる。

ADPKDの病態と診断

現在、日本国内ではおよそ3万人程度のADPKD患者がいると推定されており¹⁾、透析患者に占めるADPKDの割合は3~5%である。表にADPKDの診断基準を示す。図1

表 ADPKD 診断基準 厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン(第2版)」

1. 家族内発生が確認されている場合
 - 1) 超音波断層像で両腎に各々3個以上確認されているもの
 - 2) CT, MRI では、両腎に嚢胞が各々5個以上確認されているもの
2. 家族内発生が確認されていない場合
 - 1) 15歳以下では、CT, MRI または超音波断層像で両腎に各々3個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合
 - 2) 16歳以上では、CT, MRI または超音波断層像で両腎に各々5個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合

除外すべき疾患

- ・多発性単純性嚢胞 multiple simple renal cyst
- ・腎尿管管性アシドーシス 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

に示すように、典型的なADPKDではある程度腎臓の形を保ったまま嚢胞が増加、増大し、腎が巨大化する。嚢胞は胎生期からすでに形成されると考えられ、その後嚢胞が経時的に発生・増大し、腎容積が増大する(図1)。症状が出現するのは多くは30~40代である²⁾。自覚症状としては、嚢胞により腫大した腎臓による圧迫から、消化器症状や慢性的疼痛(腰痛、腹痛)を自覚することが多い³⁾。また、肉眼的血尿も約半数の症例で認め、多くはより腎の増大速度

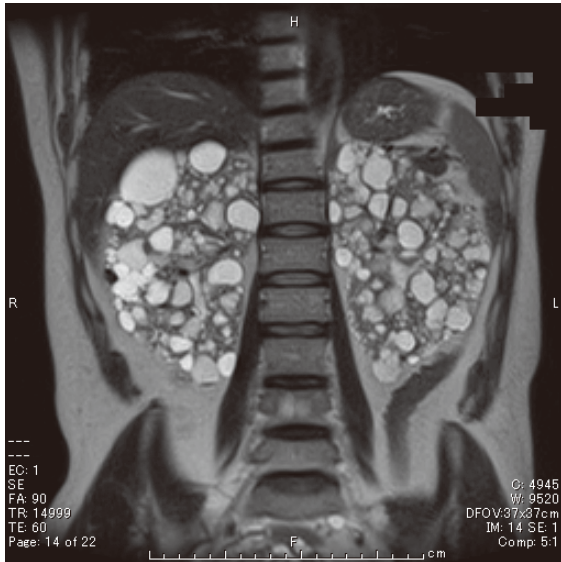


図 1 ADPKD の腹部 MRI 所見

が速く、腎機能が低下している症例でみられる⁴⁾。腎嚢胞の発生・増大に伴い腎容積は増大するが、30代までは糸球体濾過値はネフロンの代償のために正常であることが多い⁵⁾。その後腎容積の増大とともに徐々に腎機能は低下し、約半数の患者で末期腎不全に至り、腎代替療法を必要とする(図2)。腎機能悪化のリスクファクターとしては、男性、*PKD1* 遺伝子変異、高血圧、尿路感染症、肉眼的血尿、3回以上の妊娠、蛋白尿などがあげられる。

腎嚢胞以外にも、ADPKDは肝嚢胞、高血圧、脳動脈瘤、尿管結石、嚢胞感染、嚢胞出血、心弁膜症、大腸憩室などさまざまな合併症を生じる。肝嚢胞は女性に頻度が高く、嚢胞感染はしばしば致死的になる。高血圧は、腎機能低下のリスクファクターの一つであり、これまでは適切な血圧コントロールがADPKD治療の中心であった。高血圧の発症平均年齢は30代前半であり、腎機能障害が出現する以前に高血圧症を発症するケースが70%を占める。高血圧に対する治療は後述する。脳動脈瘤はADPKDの生命予後に大きくかかわる合併症である。ADPKDにおける脳動脈瘤の罹患率は高く、またより若くして発症する場合もある⁶⁾。したがって、MRアンギオグラフィによるスクリーニングを行うことが推奨される⁷⁾。

ADPKDの病態機序

ADPKDの原因遺伝子は*PKD1*(16p13.3)と*PKD2*(4q21)で、85%が*PKD1*遺伝子に、15%が*PKD2*遺伝子に異常があることが知られている^{8,9)}。*PKD1*遺伝子の異常による

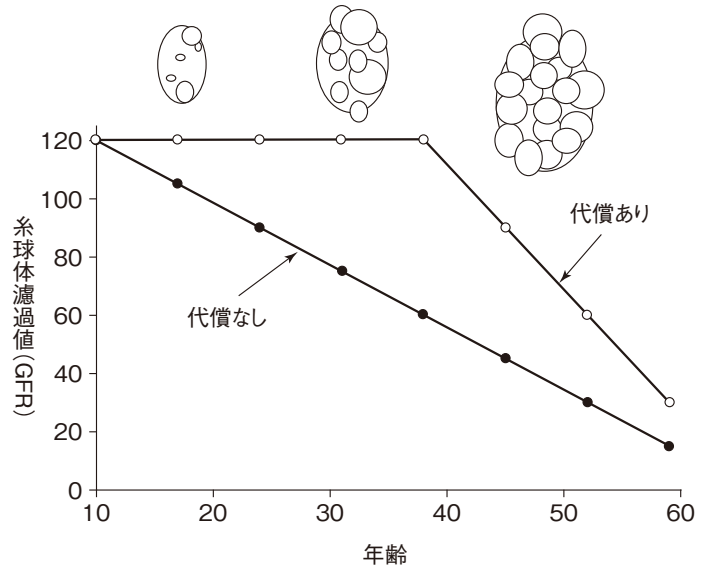


図 2 ADPKDにおける腎容積と腎機能の推移 (Grantham JJ, et al. CJASN 2006 ; 1 : 148-157. より引用, 改変)

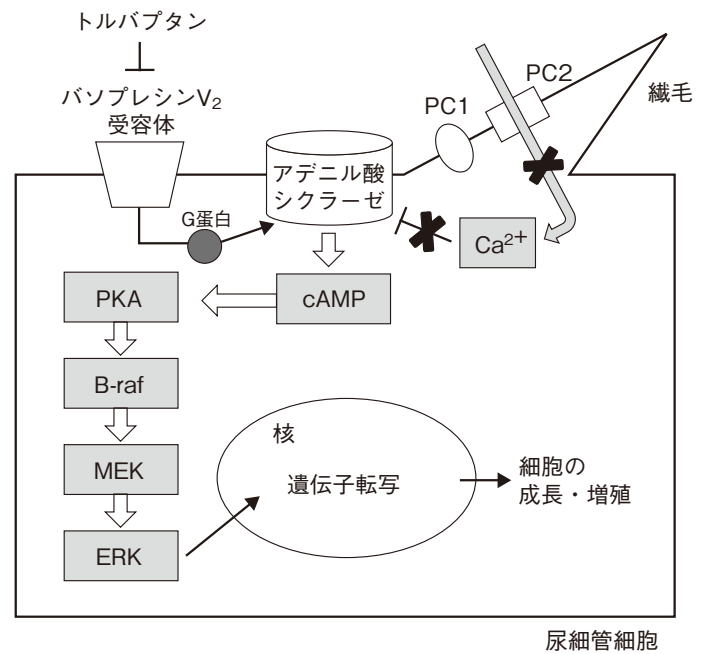


図 3 ADPKDの尿細管細胞内におけるシグナル伝達

ものが病状の進行が早い傾向にある。*PKD1*と*PKD2*がコードするポリシスチン1(PC1)とポリシスチン2(PC2)は尿細管の繊毛上で複合体を形成している。PC1が尿細管管腔側の尿流を感知し、PC2がCaチャネルを開いて、Caを細胞内に取り込む¹⁰⁾。ADPKD患者ではこの複合体のCaチャネルとしての機能が失われるために、細胞質内へのCaの取り込みが減少し、尿細管細胞内Ca濃度が低下する¹¹⁾。

正常の腎上皮細胞とは異なり、ADPKDにおいてはcAMP

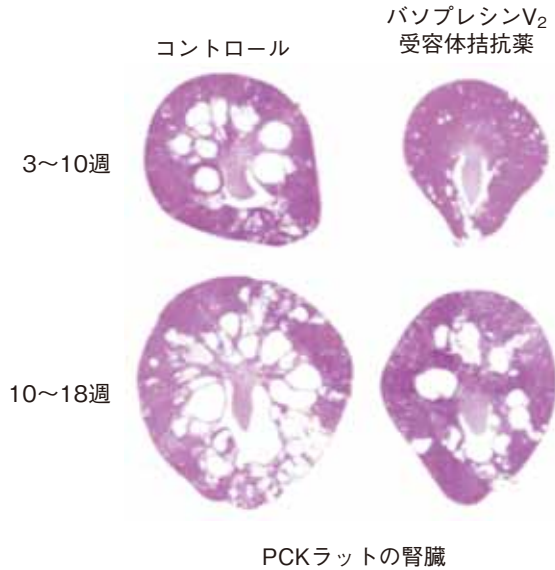


図 4 バソプレシン V₂受容体拮抗薬の PKD モデル動物に対する効果
(Gattone VH, et al. Nat Med 2003 ; 9 : 1323-1326. より引用, 改変)

が上昇すると嚢胞上皮細胞の増殖が活性化することが知られている。細胞内 Ca 濃度の低下により, cAMP による B-raf の活性化が惹起され, 細胞増殖を起こすと考えられている^{12~14)}(図 3)。バソプレシン V₂受容体は腎尿細管細胞の基底膜側に存在し, 尿濃縮機構に関与している。ADPKD では尿の濃縮力が低下していることが知られており, かつバソプレシンの濃度が定常状態で高い¹⁵⁾。ADPKD バソプレシンは, V₂受容体より G 蛋白を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し, cAMP を上昇させ, 腎嚢胞形成を促進する(図 3)。細胞内 Ca が減少すると細胞内 cAMP はより上昇する¹⁶⁾。ADPKD では小さい嚢胞形成により, まず尿の濃縮機構が破綻し, バソプレシンの分泌が亢進し, 尿細管細胞の Ca 濃度が低いことにより cAMP が上昇し, この結果, 細胞の脱分化, 細胞増殖, 水チャネル, クロライドチャネルの活性化が起こるといったモデルが提唱されている。

バソプレシン V₂受容体拮抗薬(トルバプタン)の臨床試験

バソプレシン V₂受容体拮抗薬は, バソプレシン V₂受容体を選択的に阻害し, 腎臓における cAMP の産生を抑制することから, ADPKD において腎嚢胞の増大を抑制する効果が期待できる。2003 年に Gattone らが, PKD モデル動物にバソプレシン V₂受容体拮抗薬を投与すると嚢胞の発

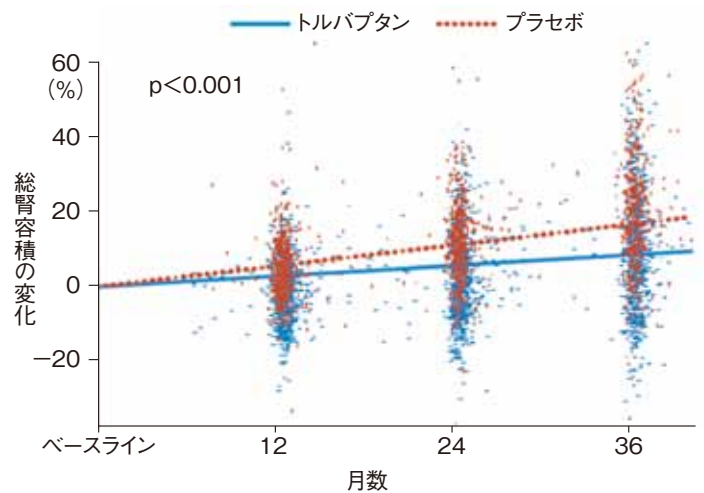


図 5 トルバプタンの腎容積に対する効果
(Torres VE, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 (25) : 2407-2418. より引用)

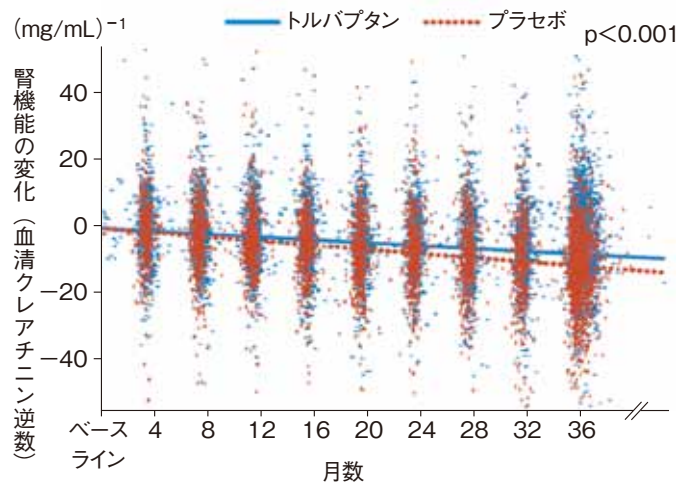


図 6 トルバプタンの腎機能に対する効果
(Torres VE, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 (25) : 2407-2418. より引用)

生・増大を抑えることを発表した(図 4)¹⁷⁾。その後, 臨床試験として症例対照研究である TEMPO 2/4 試験が行われ, 63 例の ADPKD 患者に対し 3 年間のトルバプタンによる治療が行われ, 腎容積の増大と腎機能の低下を抑制する効果が示唆された¹⁸⁾。さらにトルバプタンの早期効果をみる単群の介入試験において, トルバプタンの 1 週間の服用で両腎容積が 3.1 % 減少したと報告された¹⁹⁾。

2007 年から第Ⅲ相国際共同試験(TEMPO 3 : 4 試験)が行われ, 2012 年にその結果が発表された²⁰⁾。二重盲検プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験で, 本邦の 30 施設を含む世界 15 カ国の 129 施設より, 1,445 例の ADPKD 患者が

登録された。対象は18～50歳の両腎容積750 mL以上(平均1,705 mL)、かつCock-Croft換算式によるクレアチニンクリアランス(CCr)60 mL/min以上(平均104.08 mL/min)で、無作為にトルバプタン群とプラセボ群に2:1で割り付けられ、3年間の服薬効果が検証された。主要評価項目は腎容積の年間の増加率、副次評価項目は腎機能の増悪、腎臓痛、高血圧、アルブミン尿であった。投薬量は、朝45 mg、夕15 mgの60 mg/日で、患者の認容性に応じて1週間毎に90 mg、最大120 mgまで増量した。評価は主に4カ月毎(日本のみ1カ月毎)行われ、MRIによる腎容積の測定を1年毎行った。

3年間の治験完遂率はトルバプタン群で77.0%、プラセボ群で86.2%、平均服薬量はそれぞれ95 mg/日、110 mg/日であった。主要評価項目である腎容積の年間の増大率は、トルバプタン群で2.8%/年、プラセボ群で5.5%/年で、トルバプタンは有意に腎容積の増大を抑制する効果を示した($p < 0.001$) (図5)¹⁹⁾。副次評価項目である腎機能の変化率においても、推定糸球体濾過値(eGFR)の変化率がトルバプタン群で $-2.72 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{年}$ 、プラセボ群で $-3.70 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{年}$ であり、トルバプタンが腎機能の年間低下率を約30%抑制するという効果が示された(図6)¹⁹⁾。層別解析では、35歳以上、高血圧の合併、両腎容積1,500 mL以上の群において、腎容積増大と腎機能低下の抑制に対する効果がより高かった。より病状の進行した群でトルバプタンの効果が高い可能性が示唆された。さらに、副次評価項目である腎臓痛、高血圧、アルブミン尿といったADPKD病態進行に伴うイベントの発生はトルバプタン群で有意に抑制された。有害事象の発生率は、トルバプタン群で97.9%、プラセボ群で97.1%と大きな差はなく、トルバプタン群の有害事象は利尿による口渇、頻尿、多飲が多くみられた。一方プラセボ群においては、ADPKDの病状進行に伴う疼痛、血尿、尿路感染の有害事象が多くみられた。トルバプタン群において高尿酸血症が約3%、ALTの上昇(基準値上限の2.5倍以上)が約5%にみられたが、いずれも休薬もしくは内服中止により改善した。ALTの上昇は、多くが投与開始3～14カ月の間に認められた。また、血清ナトリウム値の上昇がトルバプタン群で4%にみられたが、重篤なものではなかった。

以上のように、トルバプタンのADPKDに対する効果は、CCr 60 mL/min以上かつ両腎容積750 mL以上において、腎容積の増加と腎機能低下を抑制することが示された。また、疼痛、血尿、尿路感染など、ADPKDの病態進行に伴う症状の発生を抑える効果も示された。

バソプレシンV₂受容体拮抗薬(トルバプタン)による治療の実際

本邦においてトルバプタンは、2010年12月より「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な、心不全及び肝硬変における体液貯留」に対する水利尿薬として承認されている(用量は7.5～15 mg/日)。前述の第Ⅲ相国際共同試験であるTEMPO 3:4試験の結果を受け、トルバプタンは、2014年3月末、本邦において世界に先駆けてADPKDに対する治療適応が追加承認された。その適応は、両側総腎容積が750 mL以上であること、かつ腎容積増大速度がおおむね5%/年以上であること、と定められた。これは、TEMPO 3:4試験の際に、両側腎容積750 mL以上で腎容積の増大が速いと推定される患者を組み入れたことが根拠となっている。治験の対象外である投与開始時のeCCrが60 mL/min未満の患者および小児に対する有効性、安全性は確立していない。重度の腎機能障害のある患者は慎重投与とされ、eCCr 30 mL/min未満の患者ではトルバプタンの血中濃度が増加するため、投与量の減量が必要である。また、eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満の患者は禁忌とされている。用法、用量は1日60 mg(朝45 mg、夕30 mg)より開始し、患者の認容性をみながら1週間以上空けて、1日90 mg(朝60 mg、夕30 mg)、最大1日120 mg(朝90 mg、夕30 mg)に段階的に増量する。内服の開始時は入院下で行うことが義務づけられている。また、高ナトリウム血症や肝機能障害などの有害事象を監視するため、月に1回の血液検査も必須である。処方にあたっては、e-learningを受講し、処方医としての登録を得ることが義務づけられている。

実際の投薬に際しては、患者に対する飲水指導が最も重要である。健常人を対象としたトルバプタンの安全性の検討においては、トルバプタン60 mg/日の投与で1日尿量は8,000 mLにも及んだ²¹⁾。しかし、ADPKD患者においては健常人と異なり、同量のトルバプタンを服用しても尿量は少ない傾向にある。しかしADPKD患者においても60 mg/日の内服で、治療安定期の必要飲水量、排尿量はともに5,000 mL程度と考えられ、特に内服初期はさらに多い飲水量が必要であると考えられる。必要とする飲水量には個人差もあるため、具体的には内服初期は1日6,000 mL以上の飲水指導を行い、入院中の尿量、体重の変化を見ながら、患者個々の適切な飲水量を探る必要がある。飲水量の記録や体重測定が飲水量のバロメーターとして有効である。また、浮腫に対するトルバプタン投与で注意される高ナトリウム血症のみならず、飲水が過剰であれば低ナトリウム血

症もきたしうる。

トルバプタンによる治療に関しては、最適な治療開始の時期、病期に応じた投与量、長期間の投与の安全性、および有効性など多くの課題がある。当面全例調査が義務づけられており、市販後調査結果により、こうした問いの答えが明らかになるであろう。また2014年6月より米国において、CKD ステージ2~4 (eGFR 25~65 mL/min/1.73 m²) の患者を対象にした、トルバプタンの有効性と安全性を検証する新たな第Ⅲ相試験が開始されている。トルバプタンの投与量は1日45~120 mgである。この試験により、より腎機能の低い患者へのトルバプタンの効果が明らかになることが期待される。

ADPKD の降圧療法

ADPKD において、高血圧は腎容積の増大や腎機能低下の重要なリスクファクターの一つである。トルバプタン登場後も、血圧の適切なコントロールがADPKDの重要な治療であることは変わらない。高血圧の発症平均年齢は30代前半であり、60%が腎機能障害が出現する以前に高血圧症を発症する²²⁾。男性により多く、血圧も高い傾向にある。さらに、両親が高血圧である場合は、その子供も高血圧になる頻度が高く、また発症年齢が低くなる傾向にある²³⁾。

ADPKD における高血圧にはさまざまな要因がかかわっていると考えられている。従来、腎嚢胞の増加、増大により腎血管系が圧迫され、虚血によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS) が刺激されることで高血圧を生じると考えられてきた。しかし、高血圧の発症が腎機能低下以前に発症するケースが多いことから、初期は他の要因が中心であろうと考えられた。PC1, PC2 は血管形成や血管維持に関係しており、それらの異常により血管の弛緩が減少し、アンジオテンシンⅡが増加することで、RAAS を介した高血圧を招くと考えられている²⁴⁾。またADPKDの腎臓内では、血管を弛緩させるNOの合成が著明に減少していることが知られており、このことも高血圧の成因の一つである可能性がある²⁵⁾。

実際の降圧治療としては、降圧目標は日本高血圧学会高血圧治療ガイドラインに従い、130/80 mmHg 未満である。食事療法、適正体重の維持、禁煙、適度な運動にても降圧しない場合は、投薬治療が必要である。降圧薬の第一選択薬は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEI) もしくはアンジオテンシン

Ⅱ受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) が推奨されている²⁶⁾。米国において、ADPKD における高血圧症に対する臨床介入研究である HALT-PKD 試験の結果が2014年11月に発表された^{27,28)}。HALT-PKD 試験の目的は、最適な降圧目標値を探ることと、RAASの完全な阻害による治療効果をみることで、降圧治療目標値を120~130/70~80 mmHgの群と95~110/60~70 mmHgの群に分けて、より厳格な降圧コントロールによる治療効果をみる Study A と、ACEI と ARB の併用群 (RAAS 完全阻害群) と、ARB 単剤群に分けて治療効果を検討する Study B に分けられている。

Study A には、15~49 歳、eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上の比較的早期のADPKD患者558例が参加した。降圧目標を130/80 mmHgとした群とより厳格な120/70 mmHgとする群に分け、さらにACEI+プラセボで治療する群と、ACEI+ARB投薬群に分けられた。8年間の観察の結果、より厳格に降圧された群では、通常の降圧目標群よりも年間の腎容積増大率が低かった (前者5.6%, 後者6.6%, p=0.006)。しかし、eGFRの変化率はほぼ同等で有意差を認めなかった。

Study B には、18~64 歳、eGFR 25~60 mL/min/1.73 m² のADPKD患者486例が参加した。ACEI+プラセボ投薬群と、ACEI+ARB投薬群に分けられ、投与量は血圧110/70 mmHg~130/80 mmHgとなるよう調整された。主要評価項目として、死亡までの時間、末期腎不全に至るまでの時間、eGFRのベースラインからの50%低下が設定された。5~8年間の観察の結果、ACEI+プラセボ投薬群とACEI+ARB投薬群の間に主要評価項目の有意差はなかった。またeGFRの変化も、両者に有意差はなかった。

以上より、現在ガイドラインで推奨されている以上のより厳格な降圧には腎機能低下を抑制する効果はないと考えられ、また、ACEI単独とACEI, ARB併用療法とに差はないと考えられた。

今後期待される新たな治療

ADPKD における嚢胞の発生機序が明らかにされるにつれ治療薬となる可能性のある薬剤が出てきており、いくつかの臨床試験が行われている。トルバプタンはV₂受容体が存在する腎嚢胞のみに効果があり、肝嚢胞への治療効果はない点からも、新たな治療薬が望まれている。

ソマトスタチン2受容体アナログのオクトレオチドは、ソマトスタチン受容体に結合し、アデニルシクラーゼを抑

制することにより cAMP の産生を抑制する。ソマトスタチン受容体は胆管細胞にも存在するため、肝嚢胞への治療効果も期待される。42 例の肝嚢胞を有した ADPKD 患者が参加した臨床試験において、オクトレオチドを 1 年間投与した群では腎容積の増大を抑え、肝臓の容積を減少させた²⁹⁾。しかし 2 年間の延長試験においては、肝容積増大の抑制効果はみられたが、腎容積については効果がなかった。また、腎機能に対する効果も明らかでなかった。本邦における 4 例においては、24 週間の投与により、腎容積、肝容積ともに減少したものの、有意差はなかった³⁰⁾。今後、大規模な臨床試験の結果が待たれる。

mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬はその作用機序から、オクトレオチド同様、腎嚢胞のみならず肝嚢胞にも縮小効果が期待された。mTOR 経路は細胞の成長・増殖や代謝に関係していることが知られている。PKD1 と PKD2 は mTOR の経路を抑制する働きがあるが、ADPKD では mTOR が活性化しており、嚢胞の形成・増大にかかわっていると考えられる³¹⁾。mTOR 阻害薬のシロリムスは免疫抑制薬として使用されるが、ADPKD の腎移植時に使用した際に、嚢胞形成が抑制されたとの報告がある³²⁾。しかし、ADPKD の治療薬としてのシロリムスの臨床試験では、100 例の ADPKD 患者をシロリムス群 (2 mg/日) とプラセボ群に分け、18 カ月の投与を行ったが、腎容積や腎機能ともに差は認めなかった³³⁾。また、431 例の ADPKD 患者が参加したエベロリムスの臨床試験では、2 年間の投与において腎容積の増加はプラセボ群と比較し実薬群で抑制されたが、腎機能低下は抑制されなかった³⁴⁾。シロリムス、エベロリムスともに容量や投与時期などを検討する必要があると考えられている。

ADPKD のモデル動物において、ロバスタチンは腎容積や嚢胞容積の増加を抑制する³⁵⁾。小児期からのスタチン投与の効果が二重盲検プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験で検証された³⁶⁾。110 例、8~22 歳の小児から若年者の ADPKD 患者を、プラバスタチン投与群とプラセボ投与群に割り付け、3 年間観察した。left ventricular mass index, 尿中微量アルブミン排出量、いずれかの 20% 以上の増加がイベントと定められた。治験完遂率は 83% で (プラバスタチン 88%, プラセボ 78%), プラバスタチン群において有意に主要評価項目である、身長で調整した腎容積の増大率が低かった (プラバスタチン 23% ± 3%, プラセボ 31% ± 3%)。ただし、CCr や蛋白尿についての有意差はなかった。有害事象に重篤なものはなく、プラバスタチン群においても CK 上昇を認めたものはいなかった。この結果から、小

児~若年期からのプラバスタチン投与が ADPKD の病態進行を抑制する可能性とその安全性が示された。

ADPKD に対する新たなトピックス

最近の基礎的研究におけるトピックスは、ADPKD ではオートファジー機構が破綻していること³⁷⁾、また繊毛形成とオートファジーが関与していること³⁸⁾が明らかになったことである。PKD1 ノックアウトマウスでは、オートファジーを促進するチアゾリン系薬剤が嚢胞形成を阻害することが示されている³⁹⁾ことから、オートファジー研究が ADPKD の新たな創薬に発展することが期待される。

疫学研究では ADPKD 患者における癌の発症率に関する報告もなされた⁴⁰⁾。米国の腎移植を受けた患者のレジストリーには、10,166 例の ADPKD 患者と 107,339 例の ADPKD 以外の疾患の患者が登録されており、年齢などの因子で調整したところ、腎移植後の癌の発症率は ADPKD 患者において有意に低かった (IRR: 0.84, 95%, CI: 0.77~0.91)。この発生率の差についての原因は明らかでないが、ADPKD の生物学的な特徴が発癌の抑制にかかわっている可能性があり、大変興味深い。

従来からバソプレシン分泌を抑制するため、ADPKD 患者では多量の飲水が推奨されてきた。しかしランダム化されていない観察研究において、飲水量の多い群 (H 群, 50 mL/kg 体重/日以上を飲水) と、自由な量を飲む群 (F 群) に分けて 33 カ月観察した結果、腎容積と腎機能について、H 群のほうが悪化する傾向がみられた⁴¹⁾。H 群では尿中のナトリウム排泄が増加しており、水分摂取における電解質摂取についても今後検討する必要がある。

おわりに

これまで有効な治療法がなかった ADPKD に対し、世界に先駆けて日本でトルバプタンが適応になった意義は大きい。ADPKD 治療は新たな局面を迎えており、これから更なる進歩が期待される。

利益相反自己申告：大塚製薬；寄附講座，奨学寄付，講演謝礼，
コンサルタント，原稿料

文献

1. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney

- disease in Japan. *Nephron* 1998 ; 80(4) : 421-427.
2. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359(14) : 1477-1485.
 3. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1561-1569.
 4. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20(2) : 140-143.
 5. Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6(5) : 1354-1359.
 6. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994 ; 45(4) : 1140-1146.
 7. 厚生労働省進行性腎障害調査研究班. 常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン(第2版), 2014.
 8. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994 ; 77 : 881-894.
 9. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996 ; 272(5266) : 1339-1342.
 10. Koulen P, Cai Y, Geng L, Maeda Y, et al. Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4(3) : 191-197.
 11. Yamaguchi T, Hempson SJ, Reif GA, et al. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(1) : 178-187.
 12. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, et al. cAMP stimulates the *in vitro* proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 2000 ; 57(4) : 1460-1471.
 13. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 2003 ; 63(6) : 1983-1994.
 14. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11(7) : 1179-1187.
 15. Zitteva D, van den Berg E, Meijer E, et al. Kidney function and plasma copeptin levels in healthy kidney donors and autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9(9) : 1553-1562.
 16. Takaichi K, Uchida S, Kurokawa K. High Ca²⁺ inhibits AVP-dependent cAMP production in thick ascending limbs of Henle. *Am J Physiol* 1986 ; 250(5 Pt 2) : F770-776.
 17. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003 ; 9(10) : 1323-1326.
 18. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease : three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(10) : 2499-2507.
 19. Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, et al. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 80(3) : 295-301.
 20. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367(25) : 2407-2418.
 21. Kim SR, Hasunuma T, Sato O, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of tolvaptan, a novel, oral, selective non-peptide AVP V2-receptor antagonist : results of single- and multiple-dose studies in healthy Japanese male volunteers. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011 ; 25(Suppl 1) : S5-17.
 22. Rizk D, Jurkovicz C, Veledar E, et al. Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(3) : 560-566.
 23. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 ; 64(5) : 1792-1799.
 24. Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, et al. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008 ; 4 ; 117(9) : 1161-1171.
 25. Merta M, Reiterová J, Rysavá R, et al. Role of endothelin and nitric oxide in the pathogenesis of arterial hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2003 ; 52(4) : 433-437.
 26. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, et al. The HALT polycystic kidney disease trials : design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(1) : 102-109.
 27. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014 Nov 15. [Epub ahead of print]
 28. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney. *N Engl J Med* 2014 Nov 15. [Epub ahead of print]
 29. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1052-1061.
 30. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al. Safety study of somatostatin analogue octreotide for autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014. [Epub ahead of print]
 31. Distefano G, Boca M, Rowe I, et al. Polycystin-1 regulates extracellular signal-regulated kinase-dependent phosphorylation of tuberlin to control cell size through mTOR and its downstream effectors S6K1 and 4EBP1. *Mol Cell Biol* 2009 ; 29 : 2359-2371.
 32. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. 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.
33. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 820-829.
 34. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 830-840.
 35. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 16 : 2152-2157.
 36. Gile RD, Cowley BD Jr., Gattone VH 2nd, et al. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han : SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 501-507.
 37. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med* 2013 ; 19(4) : 488-493.
 38. Pampliega O, Orhon I, Patel B, et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis. *Nature* 2013 ; 502(7470) : 194-200.
 39. Muto S, Aiba A, Saito Y, et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11(15) : 1731-1742.
 40. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS, et al. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25(10) : 2335-2341.
 41. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29(9) : 1710-1719.