

特集：遺伝性腎疾患

嚢胞性腎疾患

Cystic kidney disease

望月俊雄

Toshio MOCHIZUKI

要旨

遺伝性嚢胞性腎疾患は尿細管に存在する「一次繊毛(primary cilia)」の異常による「繊毛病(ciliopathies)」である。繊毛の形成異常や機能異常が原因となり、さまざまな時期に嚢胞を形成する。頻度は少ないが、胎生期～小児期に起こる遺伝性嚢胞性腎疾患は多彩であり、全身の合併症を起こすことも少なくない。また、常染色体優性多発性嚢胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD)は唯一の成人発症の遺伝性嚢胞性腎疾患であり、その頻度は遺伝性腎疾患のなかで最も高い。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。

はじめに

遺伝性腎疾患のなかで嚢胞を形成する疾患は少ない。また、常染色体劣性多発性嚢胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD)やネフロン癆(nephronophthisis : NPHP)は小児の嚢胞性腎疾患の代表であり、多くの奇形を伴う症候群の表現型として腎嚢胞が認められる。さらに成人では常染色体優性多発性嚢胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD)がその代表である。

これら遺伝性の嚢胞性腎疾患の原因遺伝子のほとんどが細胞の表面に1本だけ存在する不動の感覚器官「一次繊毛(primary cilia)」に局在すること、さらに、これらの遺伝子変異により繊毛(cilia)がその機能を果たせなくなり、嚢胞

が形成されるということが明らかになった。その後、一次繊毛の構築不全や機能欠損が多くの先天性疾患と強く関係することも判明し、これらは「繊毛病(ciliopathies)」と総称されるようになった。

本稿では、遺伝性嚢胞性腎疾患を「繊毛病」と捉え、その分類、各疾患の特徴を紹介するとともに、成人発症のADPKDにおける新しい治療薬(バソプレシン受容体拮抗薬)まで言及したい。

繊毛とは

繊毛は、細胞表面から外側に突出した細胞内小器官で細胞膜に包まれている(図1)¹⁾。通常、ciliaは哺乳類の気管に存在する繊毛として使用され、flagellaは哺乳類の精子に存在する繊毛として使用されるが、ciliaとflagellaは同義語のように使用されている。繊毛には精子のような運動性繊毛(motile cilia)と感覚器官として位置づけられる不動の一次繊毛がある。

繊毛の内部は微小管を中心とした軸糸(axoneme)でできており、その基部は細胞に固定された基底小体(basal body)に続いている。運動性繊毛では中心にある2本の微小管と周囲の2本組の微小管が9対取りに囲む形で構成されている(9+2構造)。それに対して、一次繊毛では中心部の微小管は存在せず、周囲の9対の微小管のみで構成されている(9+0構造)。軸糸には軸糸ダイニンが結合しており、繊毛の運動性を担っている。

繊毛は繊毛内輸送(intraflagellar transport : IFT)によって形成される。繊毛内で蛋白を合成することができないため、細胞内で合成された蛋白が繊毛内に輸送され、繊毛が構築されるのである。実際の輸送は、IFT粒子(17個の蛋白質から成る)、キネシン-II(モーター蛋白)と細胞質ダイ

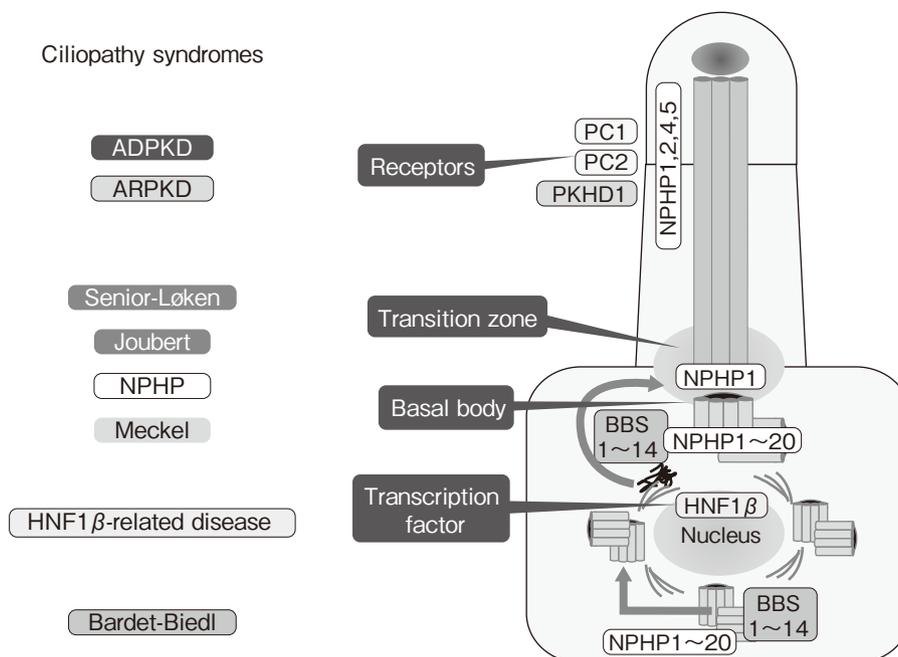


図 1 繊毛における遺伝性嚢胞性腎疾患の原因分子とその局在

図の左に遺伝性嚢胞性腎疾患を示した。図の右に繊毛-中心体の構造と対応する原因分子を図示した。すなわち、繊毛-中心体・複合体に何らかの異常が生じると繊毛病が発症し、嚢胞が形成される。遺伝子変異の重症度、また遺伝子が形態形成時期か維持期かによって疾患の重症度、発症時期が決まる。(文献 1 より引用、一部改変)

ニンから成る IFT 複合体が微小管に沿って移動し、さまざまな分子を輸送する。

繊毛病の概念

繊毛病は、単一遺伝子変異により欠損する蛋白に起因する疾患群であり、正常形態の繊毛での機能異常あるいは成熟繊毛の完全あるいは部分的喪失による病態と定義される^{1,2)}。繊毛は数百の蛋白から構成されており、その一つでも不活化されると、一種の繊毛形成不全に陥り、さまざまな表現型を呈する。生命維持に必須な繊毛蛋白の欠損は致死的であるが、生命維持の可能であった繊毛形成不全が“繊毛病”となる。その表現型は、繊毛構築蛋白、輸送蛋白、受容体蛋白などの組織・細胞特異的な発現や相互作用などさまざまな影響を受けて、複雑で非常に変化に富んだものとなる。成熟繊毛の完全あるいは部分的喪失の場合は、Meckel-Gruber 症候群(MKS)のように多臓器に重篤な症状を引き起こすこともあるが、正常形態を示す繊毛での欠損では晩発性の嚢胞腎ならびに網膜変性を主病変とし、この2つの症状が繊毛病に共通した臨床症状となる。その他、頻度は

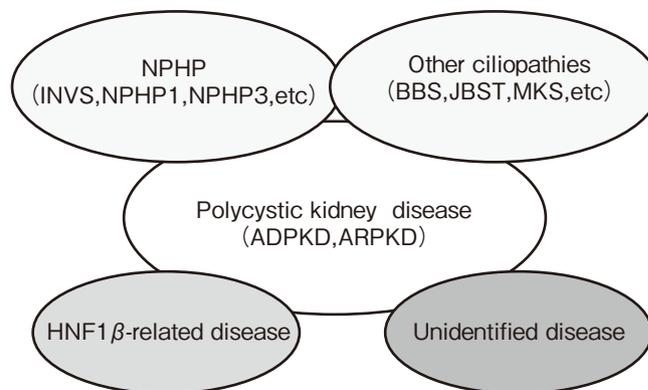


図 2 遺伝性嚢胞性腎疾患のカテゴリー分類

(文献 2 より引用、一部改変)

少ないが認められる兆候としては、無嗅覚症、失調症、肝線維症、心奇形、不妊、肥満、中枢神経系の異常、骨格異形成などである。これらの付随兆候は、組織形成の過程において一次繊毛が果たすべき役割を示唆するものである。例えば、無嗅覚症の病因としては、嗅覚上皮の odour 受容体が嗅覚神経の繊毛上に位置していることから、繊毛病の

表 ARPKD の診断基準

1 に加えて 2 の 1 項目以上を認める場合に ARPKD と診断する。
1. 皮髄境界が不明瞭で腫大し高輝度を示す典型的超音波画像所見
2. a) 両親に腎嚢胞を認めない, 特に 30 歳以上の場合
b) 臨床所見, 生化学検査, 画像検査などにより確認される肝線維症
c) ductal plate* の異常を示す肝臓病理所見
d) 病理学的に ARPKD と確認された同胞の存在
e) 両親の近親婚
*: 胎生 8 週に門脈の周囲に形成され始める ductal plate と呼ばれる胆管のリモデリングが停止する奇形 (文献 3 より引用, 一部改変)

一兆候として説明されるというものである。

遺伝性嚢胞性腎疾患の分類 (図 1, 図 2)

常染色体劣性遺伝あるいは X 染色体遺伝の疾患では胎児期～小児期に発症, 常染色体優性遺伝性疾患での発症はそれよりも遅い。分類はいろいろな観点から行われているが, 本稿では, 胎児期～小児期に発症する疾患の代表である ARPKD, その鑑別疾患としてネフロン癆, ネフロン癆類縁疾患, 髄質嚢胞腎 (medullary cystic kidney disease: MCKD), HNF1 β (hepatocyte nuclear factor-1 beta) 関連疾患, ADPKD の順に記載する。

常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD)

胎児期～小児期に発症する遺伝性嚢胞性腎疾患の代表である。その頻度は 20,000 人に 1 人で, 保因者の頻度は約 70 人に 1 人とされる²⁾。これまでに推測されたものより年長者の患者が存在することも報告されているが, 典型的な ARPKD は妊娠後期から出生時に診断される重症患者であり, 羊水過少症, 腫大した腎臓, 低形成肺, 特徴的な顔貌を呈する (Potter 症候群)。23～30% の患児は生後 1 年以内に死亡するが, その後の 10 年生存率は 82% とされる³⁾。ARPKD の診断基準を表に示す⁴⁾。超音波検査では, 通常, 胎生 30 週過ぎに明らかになる。皮髄境界が不明瞭で, 全体的に高エコーを示す腫大した腎臓が認められることが特徴的である。嚢胞が認められることもあるが, その大きさは 2mm 以下である。病理学的には, 集合管ならびに遠位尿細管の拡張が特徴的である。その上皮細胞は円柱あるいは立方形の形態を保っており, 糸球体嚢胞や異形成などは認めない。ただ進行するにつれて嚢胞が増大し, ADPKD に似てくることもある。高血圧は通常, 生後数カ月以内に併発し, その頻度は 80% に及ぶ。血圧管理は困難なことが

多いが, 高血圧合併症, 腎機能悪化を抑制するためには重要である。ARPKD の初期では腎臓病変が主体であるが, 肝臓病変を伴うことも特徴である。ADPKD に認められる肝嚢胞は認めず, 先天性肝線維症 (congenital hepatic fibrosis: CHF) ならびに胆管拡張症をきたす。通常, 胎生 8 週に門脈の周囲に ductal plate と呼ばれる胆管が形成され始めるが, その胆管のリモデリングが停止するいわゆる ductal plate malformation (DPM) と呼ばれる奇形が生じることによるものである。ただ CHF は ARPKD に特異的ではなく, Bardet-Biedl 症候群, Joubert 症候群, Meckel 症候群, Jeune 症候群などの他の織毛病でもみられる。年長患者においては, 肝線維症の進行と門脈圧亢進症が問題となるため, 食道静脈瘤, 脾機能亢進症による汎血球減少症に留意する。また細菌性胆管炎にも注意が必要とされる。呼吸不全を免れた患者の 15～30% が腎死に至るとされ, また, 門脈圧亢進症による重篤な合併症もしばしば起こることから, 肝臓ならびに腎臓の移植も考慮される。

原因遺伝子は *PKHD1* (polycystic kidney and hepatic disease 1) であり, 染色体 6p12 に存在し, ほぼ 500kb のゲノムにわたる大きな遺伝子である。4,074 のアミノ酸から成る蛋白 polyductin/fibrocystin は織毛に局在する。その欠損により織毛が短くなることが報告されており, 織毛の構築蛋白の一つではないかと考えられている⁵⁾。

ネフロン癆 (NPHP)

ネフロン癆は, 常染色体劣性遺伝性の嚢胞性腎疾患群で, 小児ならびに若年者のなかで末期腎不全に至る最も頻度の高い遺伝性疾患である (5～10%)。皮髄境界に嚢胞を認めるが尿細管間質の線維化が優位であり, 腎臓は正常かむしろ萎縮している^{6,7)}。原因は, 尿細管上皮細胞の一次織毛, 基底小体, 中心体に関与する蛋白の異常により起こる織毛病である。20 個以上の原因遺伝子が同定されてお

り, nephrocystins と総称され, 進化の過程で高度に保存された遺伝子群である。

末期腎不全に至る平均年齢が1歳の幼児ネフロン癆 (infantile NPHP), 13歳の若年性ネフロン癆 (juvenile NPHP), 19歳の思春期ネフロン癆 (adolescent NPHP) に分類される。このうち, 若年性ネフロン癆が最も頻度が高い。

1. 幼児ネフロン癆 (infantile NPHP)

原因遺伝子は *NPHP2* (*INVS*) であり, 腎病変に加えて, 内臓逆位, 心室中隔欠損, 肝胆道系異常をきたし, 乳児期から5歳前後で末期腎不全に至る。NPHP2/Inversin は β -tubulin と相互に作用し微小管の軸糸を構築している。これらの細胞内小器官は平面内細胞極性 (planar cell polarity: PCP) あるいは細胞周期に関与し, NPHP2/Inversin が機能しない場合には canonical Wnt 経路から non-canonical 経路へのスイッチが入らずに尿管上皮の極性が失われ, 腎嚢胞ができる⁸⁾。

2. 若年性ネフロン癆 (juvenile NPHP)

主な原因遺伝子は *NPHP1* で, NPHP 全症例の20~40%を占める。肝・膝線維症, 網膜変性 (Senior-Løken 症候群と Joubert 症候群), 脳幹奇形, 精神遅滞 (Joubert 症候群) を呈する。初期症状は, 多飲, 多尿, 成長障害などを認める。蛋白尿や高血圧は認めない。末期腎不全に至る年齢は平均13歳である³⁾。

3. 思春期ネフロン癆 (adolescent NPHP)

主な原因遺伝子は *NPHP3* で *pcy mice* の原因遺伝子でもある。ヒトでは Meckel 症候群に類似する。嚢胞腎のほか, 内臓逆位, 多指症, 中枢神経系奇形, 心奇形, 前耳介瘻孔, 腎尿路系奇形などを呈する⁹⁾。4~6歳で多飲, 多尿, 成長障害などを認める。末期腎不全に至る年齢は平均19歳である³⁾。

ネフロン癆類縁疾患

NPHP の10~20%の症例で腎外症状が認められ, ネフロン癆類縁疾患の症候群として捉えられている。1個の遺伝子が1つの症候群の原因というわけではないことに留意すべきである²⁾ (図1, 2)。

1. Senior-Løken 症候群 (SLSN)

早期発症の網膜色素変性症を合併する。10万人に1人。原因遺伝子として *NPHP1*, *NPHP 3*~*6* などが報告されている。*NPHP5*, *NPHP 6* の変異で重度の網膜色素変性症をきたす。*NPHP5* は calmodulin と直接結合し, retinitis pig-

mentosa GTPase regulator (RPGR) と複合体を形成し, 光受容体の connecting cilia ならびに腎上皮細胞の一次繊毛に局在する¹⁰⁾。

2. Joubert 症候群 (JBTS) (cerebro-oculo-renal 症候群: CORS)

小脳虫部の低形成, 脳幹の形態異常 (molar tooth sign), 特徴的な顔貌, 言語発達遅延, 自閉症, 多指症, 腎嚢胞, 小頭症, 視覚障害を呈する。10万人に1人。約30%が末期腎不全に至る。原因遺伝子として20個以上が同定されている (*JBTS1*~*22*)。NPHP6/CEP290 (*JBTS5*) は原因遺伝子の一つであるが, 遺伝子変異の違いによりさまざまな表現型を示すことが知られている。①300番目のアミノ酸の欠損 (インフレーム) では網膜色素変性のみ起こる (rds16 mouse)¹¹⁾。②Hypomorphic mutation の場合は Leber's 先天性黒内障の原因となる¹¹⁾。③Truncating mutation の場合は Meckel-Gruber 症候群を起こす¹²⁾。NPHP8: *RPGRIP1L* (*JBTS7*) は Joubert 症候群様の表現型 (cerebro-oculo-renal 症候群: CORS) と Meckel 症候群の原因遺伝子である¹³~¹⁵⁾。

3. Meckel-Gruber 症候群 (MKS)

腎臓・肝臓の嚢胞, 多指症, 中枢神経系の奇形 (ときに水頭症) を起こし, 致命的疾患である。20個以上の遺伝子が同定されている。

4. Bardet-Biedl 症候群 (BBS)

嚢胞腎, 性腺機能低下, 精神遅滞, 肥満, 糖尿病, 網膜変性, 多指症などを呈する¹⁶⁾。合計18個の遺伝子 (*BBS1*~*BBS14*, *MKS1*, *NPHP6/CEP290*, *SDCCAG8*, *SEPT7*) が同定されており, いずれも基底小体や中心体に局在し, ゴルジ装置から繊毛膜への微小管での蛋白輸送を司り, 繊毛膜の形成に重要な働きをしている^{2,17)}。

5. Oral-facial-digital 症候群 (OFD)

X染色体性優性遺伝。男性は致死。女性患者は口腔, 顔, 指, 中枢神経の奇形を呈する。原因遺伝子として *OFD1* ならびに *C2CD3* が同定されており, 両者は中心体に局在する¹⁸⁾。

髄質嚢胞腎 (MCKD)

MCKD は常染色体優性型の NPHP (NPHP-MCKD complex) として捉えられる。

1. 髄質嚢胞腎1型 (MCKD1)

常染色体優性遺伝。初期に間質性腎炎が認められ, 次第に腎嚢胞が出現する。末期腎不全年齢は平均62歳で

MCKD2 より遅い。*MUC1* (*mucin 1*) が原因遺伝子であることが 2013 年に報告された¹⁹⁾。粘膜上皮を保護する膜結合型ムチン蛋白をコードする。*MUC1* に存在する繰り返し配列 VNTR (variable number tandem repeat) に 1 個のシトシン塩基が挿入されると発症する。

2. 髄質嚢胞腎 2 型 (MCKD2)

常染色体優性遺伝。UMOD (*uromodulin*) の変異により発症する腎疾患である²⁰⁾。UMOD 関連腎症は、MCKD2 ならびに糸球体嚢胞腎、家族性若年性高尿酸血症性腎症 1 型 (familial juvenile hyperuricemic nephropathy type 1 : FJHN1) も呈する。腎嚢胞は皮髄境界部に認められるが、嚢胞を認めないこともある。最近の報告では、末期腎不全に至るのは平均 56 歳であった²¹⁾。

HNF1 β 関連疾患 (HNF1 β -related disease)

HNF1 β 遺伝子変異により嚢胞性腎疾患を呈する²²⁾。常染色体優性遺伝。患者の 30~50% が突然変異であり、家族歴がないとされる。*HNF1 β* は常染色体優性遺伝性の家族性若年糖尿病 5 型 (mature-onset diabetes of the young 5 : MODY5) の原因遺伝子として同定されたが、先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) の原因ともなり、半数は糖尿病を合併しないとされる。腎形態異常は、両側嚢胞腎、多嚢胞性異形成腎 (multicystic dysplastic kidney : MCDK)、糸球体嚢胞腎 (glomerular cystic kidney : GCK) などさまざまである。なお、*HNF1 β* は転写因子であり、*Pkhd1*, *PKD2*, *Umod* などの発現を制御しているとされる³⁾。

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)

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)²³⁾。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) 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 個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) 遺伝子変異を持つ。*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

患者が家系内に 1 人でもいれば *PKD1* 家系の可能性が高い」との報告もあり²⁴⁾、家族歴聴取は大切である。

1. ADPKD の病態：嚢胞形成機序

ADPKD の大きな特徴の一つは、遺伝性疾患にもかかわらず成人してから病態が進行することである。径 0.03~0.04mm の尿細管が拡張し始め、径 0.2mm 以上の顕微鏡的嚢胞となり、それが径 1mm 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 5mm、径 0.5~1mm の嚢胞が径 10mm になるまでに要する年数は、それぞれ 15 年、40 年と推定される²⁵⁾。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、何らかの症状や身体所見、検査所見に異常をきたすのは、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。

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)²³⁾。

2) 嚢胞形成機序 (図 3)

PKD1 蛋白であるポリシスチン 1 (PC1) は膜貫通型受容体、それに結合する *PKD2* 蛋白であるポリシスチン 2 (PC2) はカルシウム (Ca) チャネルである。両者は尿細管上皮細胞の繊毛に局在し、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。このことから、繊毛に存在する PC1 あるいは PC2 の異常により起こる ADPKD も上記の嚢胞性腎疾患と同様に繊毛病の一つである²³⁾。

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 (PDE) 活性の低下ならびに cAMP を合成する adenylyl cyclase 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 3)。しかし、アルギニン・バソプレシン (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。そのラットにデスマプレ

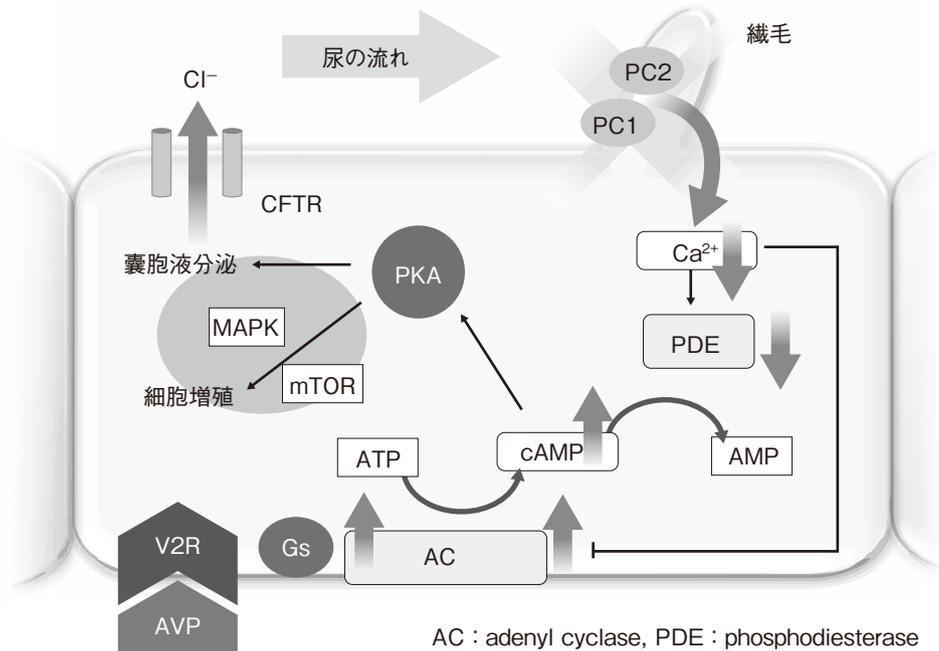


図 3 嚢胞形成における細胞内シグナル伝達経路と治療薬の作用機序

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 adenylyl cyclase 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。

シン (dDAVP) を投与したところ嚢胞形成が促進された。このことから、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²⁶⁾。すなわち、ADPKD の尿細管細胞では、ポリシス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、嚢胞の増大が起こることが想定されている²³⁾。

2. ADPKD の病態：腎機能障害

ADPKD では、40 歳頃から推定糸球体濾過値 (eGFR) 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/分/年といわれている。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 (図 4)。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) × π/6)。最近の報告では、身長 1m 当たりの両腎容積 (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 600cc/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²⁷⁾。すなわち、htTKV が 600cc/m 以上であれば、74% が 8 年以内に CKD ステージ 3 に至り、逆に htTKV が 600cc/m 未満であれば、25% しか 8 年以内に CKD ステージ 3 に至らない (図 4)。

3. 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。なかでも注目すべきは、上述した cAMP 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²⁸⁾。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 人が参加した。その主な参加基準は、TKV が 750mL 以上、かつクレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault 式)

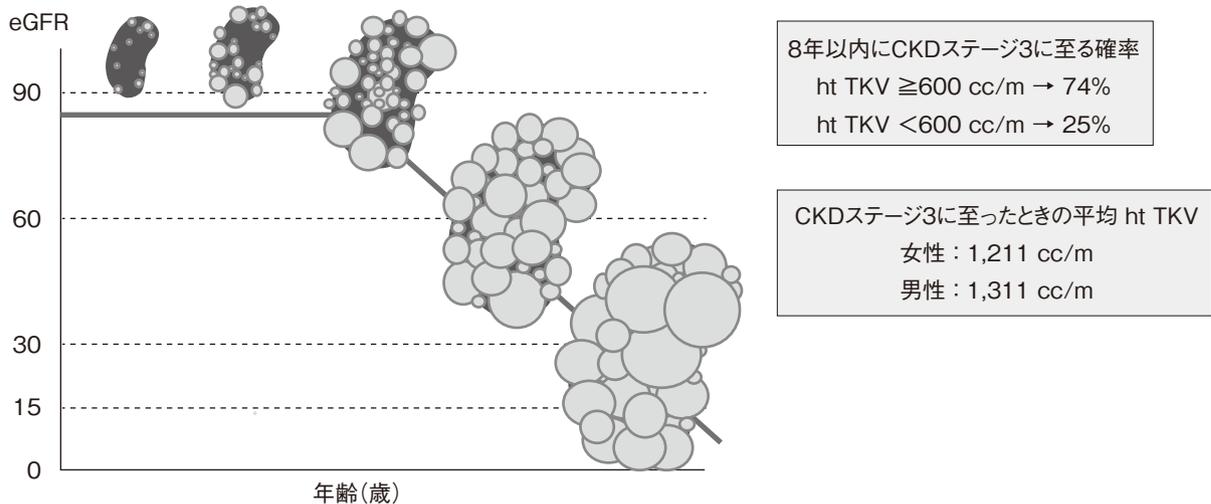


図 4 ADPKD の腎形態変化と腎機能

ADPKD では、40 歳頃から推定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。腎機能はネフロンへの代償機構により、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。しかし、低下し始めると嚢胞腎の腫大とともに進行性である。

60mL/分以上であった。実薬：偽薬=2:1 で行われ、第一次エンドポイントは TKV の変化、第二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。結果は、TKV の増加がトルバプタングループで年 2.8%であったのに対し、偽薬グループでは年 5.5%と有意に悪化していた。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。さらにクレアチニンの逆数(1/Cr)がトルバプタン群で $-2.61[(\text{mg}/\text{mL})^{-1}/\text{年}]$ と偽薬群の $-3.81[(\text{mg}/\text{mL})^{-1}/\text{年}]$ と比較して有意に腎機能の低下速度が緩徐であった。しかし、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%に対してより高かった。以上より、トルバプタンは偽薬群に対して、3 年間の TKV 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高かったと結論している²⁸⁾。

2014 年 3 月に世界で初めて本邦でトルバプタンが「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用となった。その適応は 1)TKV:750mL 以上、かつ 2)腎容積増大速度(Δ 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 15mL/分/1.73m²未満、妊婦、妊娠し

ている可能性のある女性である。適応を考えるうえでの留意点として、年齢、性別、TKV、 Δ TKV、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 例の患者解析から得られた、年齢と腎容積(htTKV)を基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²⁹⁾。また入院下での投与開始が義務づけられており、われわれの施設では 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 60mg)を投与した 10 例の尿量は、1日目 8.5L、2日目 7L、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。なお、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(ARPKD ならびに ADPKD)が難病に指定され、経済的な支援が始まったことは朗報である。

おわりに

遺伝性の嚢胞性腎疾患はこのように多彩である。ただ基本は織毛病であり、尿細管径の調節ができずに嚢胞が形成される。劣性遺伝の疾患においては小児期に発症することが多く、また重症である。ADPKD に対して適応が認めら

れたバソプレシン受容体拮抗薬は強力な利尿薬であり、他の繊毛病に対して使用は難しい。病態がさらに深く解明され、より有効性の高い、副作用の少ない治療薬が開発されることが期待される。

利益相反自己申告：講演料；大塚製薬

研究費・助成金など；アステラス製薬，中外製薬，MSD，第一三共，協和発酵キリン，バイエル薬品

文 献

- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1533–1543.
- Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD : the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 15–30.
- Loftus H, Ong AC. Cystic kidney diseases : many ways to form a cyst. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 33–49.
- 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業進行性腎障害に対する調査研究班(編). エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014. 東京：東京医学社，2014.
- Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, Wang X, Punyashthiti R, Whelan S, Bacallao R, Torra R, LaRusso NF, Torres VE, Harris PC. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein ; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 2703–2710.
- D'Angelo A, Franco B. The dynamic cilium in human diseases. *Pathogenetics* 2009 ; 2 : 3.
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis : disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 23–35.
- Simons M, Gloy J, Ganner A, Bullerkotte A, Bashkurov M, Kronig C, Schermer B, Benzing T, Cabello OA, Jenny A, Mlodzik M, Polok B, Driever W, Obara T, Walz G. Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 537–543.
- Bergmann C, Fliegauf M, Bruchle NO, Frank V, Olbrich H, Kirschner J, Schermer B, Schmedding I, Kispert A, Kranzlin B, Nurnberg G, Becker C, Grimm T, Girschick G, Lynch SA, Kelehan P, Senderek J, Neuhaus TJ, Stallmach T, Zentgraf H, Nurnberg P, Gretz N, Lo C, Lienkamp S, Schafer T, Walz G, Benzing T, Zerres K, Omran H. Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 959–970.
- Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, Muerb U, O'Toole JF, Helou J, Attanasio M, Utsch B, Sayer JA, Lillo C, Jimeno D, Coucke P, De Paepe A, Reinhardt R, Klages S, Tsuda M, Kawakami I, Kusakabe T, Omran H, Imm A, Tipples M, Raymond PA, Hill J, Beales P, He S, Kispert A, Margolis B, Williams DS, Swaroop A, Hildebrandt F. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 282–288.
- Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, Hennies HC, Helou J, Attanasio M, Fausett BV, Utsch B, Khanna H, Liu Y, Drummond I, Kawakami I, Kusakabe T, Tsuda M, Ma L, Lee H, Larson RG, Allen SJ, Wilkinson CJ, Nigg EA, Shou C, Lillo C, Williams DS, Hoppe B, Kemper MJ, Neuhaus T, Parisi MA, Glass IA, Petry M, Kispert A, Gloy J, Ganner A, Walz G, Zhu X, Goldman D, Nurnberg P, Swaroop A, Leroux MR, Hildebrandt F. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 674–681.
- Baala L, Audollent S, Martinovic J, Ozilou C, Babron MC, Sivaramamorthy S, Saunier S, Salomon R, Gonzales M, Rattenberry E, Esculpavit C, Toutain A, Moraine C, Parent P, Marcotelles P, Dauge MC, Roume J, Le Merrer M, Meiner V, Meir K, Menez F, Beaufriere AM, Francannet C, Tantau J, Sinico M, Dumez Y, MacDonald F, Munnich A, Lyonnet S, Gubler MC, Genin E, Johnson CA, Vekemans M, Encha-Razavi F, Attie-Bitach T. Pleiotropic effects of CEP290 (NPHP6) mutations extend to Meckel syndrome. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 170–179.
- Delous M, Baala L, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Tory K, Golzio C, Lacoste T, Besse L, Ozilou C, Moutkine I, Hellman NE, Anselme I, Silbermann F, Vesque C, Gerhardt C, Rattenberry E, Wolf MT, Gubler MC, Martinovic J, Encha-Razavi F, Bodaert N, Gonzales M, Macher MA, Nivet H, Champion G, Bertheleme JP, Niaudet P, McDonald F, Hildebrandt F, Johnson CA, Vekemans M, Antignac C, Ruther U, Schneider-Maunoury S, Attie-Bitach T, Saunier S. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 875–881.
- Arts HH, Doherty D, van Beersum SE, Parisi MA, Letteboer SJ, Gorden NT, Peters TA, Marker T, Voesenek K, Kartono A, Ozyurek H, Farin FM, Kroes HY, Wolfrum U, Brunner HG, Cremers FP, Glass IA, Knoers NV, Roepman R. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 882–888.
- Wolf MT, Saunier S, O'Toole JF, Wanner N, Groshong T, Attanasio M, Salomon R, Stallmach T, Sayer JA, Waldherr R, Griebel M, Oh J, Neuhaus TJ, Josefiak U, Antignac C, Otto EA, Hildebrandt F. Mutational analysis of the RPGRIP1L gene in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1520–1526.
- Zaghloul NA, Katsanis N. Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 28–37.
- Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, Westlake CJ, Peranen J, Merdes A, Slusarski DC, Scheller RH, Bazan JF, Sheffield VC, Jackson PK. A core complex of BBS proteins cooperates with the

- GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell* 2007 ; 129 : 1201–1213.
18. Thauvin-Robinet C, Lee JS, Lopez E, Herranz-Perez V, Shida T, Franco B, Jego L, Ye F, Pasquier L, Loget P, Gigot N, Aral B, Lopes CA, St-Onge J, Bruel AL, Thevenon J, Gonzalez-Granero S, Alby C, Munnich A, Vekemans M, Huet F, Fry AM, Saunier S, Rivière JB, Attié-Bitach T, Garcia-Verdugo JM, Faivre L, Megarbane A, Nachury MV. The oral-facial-digital syndrome gene C2CD3 encodes a positive regulator of centriole elongation. *Nat Genet* 2014 ; 46(8) : 905–911.
 19. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Baresova V, Pochet N, Blumenstiel B, Ye C, Aird D, Stevens C, Robinson JT, Cabili MN, Gat-Viks I, Kelliher E, Daza R, DeFelice M, Hulkova H, Sovova J, Vylet'al P, Antignac C, Guttman M, Handsaker RE, Perrin D, Steelman S, Sigurdsson S, Scheinman SJ, Sougnez C, Cibulskis K, Parkin M, Green T, Rossin E, Zody MC, Xavier RJ, Pollak MR, Alper SL, Lindblad-Toh K, Gabriel S, Hart PS, Regev A, Nusbaum C, Knoch S, Bleyer AJ, Lander ES, Daly MJ. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 299–303.
 20. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 882–892.
 21. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1349–1357.
 22. Ulinski T, Lescure S, Beaufile S, Guigonis V, Decramer S, Morin D, Clauin S, Deschenes G, Bouissou F, Bensman A, Bellanne-
Chantelot C. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 497–503.
 23. Mochizuki T, Tsuchiya K, Nitta K. Autosomal dominant polycystic kidney disease : recent advances in pathogenesis and potential therapies. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 317–326.
 24. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 118 : c19-30.
 25. Grantham JJ, Cook LT, Wetzel LH, Cadnapaphornchai MA, Bae KT. Evidence of extraordinary growth in the progressive enlargement of renal cysts. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 889–896.
 26. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 102–108.
 27. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LH, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett WM, Grantham JJ. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 479–486.
 28. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS, Investigators TT. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2407–2418.
 29. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, Bae KT, Chapman AB, Grantham JJ, Mrug M, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Harris PC, Erickson BJ, King BF, Torres VE, Investigators C. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease : a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 160–172.