

特集：嚢胞性腎疾患

ADPKD の臨床：最近の話題

Recent topics in the clinical practice of ADPKD

武藤 智

Satoru MUTO

はじめに

多発性嚢胞腎(polycystic kidney disease : PKD)のうち、常染色体優性多発性嚢胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD)は最も多い遺伝性腎疾患であるにもかかわらず、その進展を抑制する根本的治療法はきわめて乏しい。従来は降圧療法が治療の中心であったが、根本的治療薬としてのトルバプタン登場以降、ADPKD に対する臨床的興味が医療者のなかで増えているのは本邦だけの現象ではない。本稿では、ADPKD に対する臨床的知見の up-to-date について述べる。

遺伝子診断

ADPKD の責任遺伝子は *PKD1* と *PKD2* である。約 85% が *PKD1*、15% が *PKD2* の変異が原因の ADPKD といわれているが、特に *PKD1* は遺伝子変異部位が多岐にわたり、2019 年 8 月 4 日現在、Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Mutation Database [PKDB], <http://pkdb.mayo.edu/> には 2,000 以上の変異が認識されている。また、偽遺伝子も多いなどの理由により、いまだ十分な遺伝子診断を行うことができない。そのような状況が続いているが、最近、実際の臨床でも ADPKD 診断基準には該当するが、通常の臨床経過とは明らかに異なる症例に出会うことが少なくない。現在、責任遺伝子である *PKD1*、*PKD2* の変異が同定されない ADPKD は 7 ~ 10% といわれている¹⁾。最近では、ADPKD の新規原因遺伝子として、Glucosidase II α Subunit 遺伝子 (*GANAB*)^{1~4)} や、phosphomannomutase 2 遺伝子 (*PMM2*)⁵⁾ が指摘されている。

バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬 (V₂RA) : トルバプタン

1. REPRISSE 試験

本邦で保険収載された根本的治療薬は、現在トルバプタンだけである。2014 年より保険収載され、現在までに 6,000 例を超える患者がトルバプタンの服用を開始している。TEMPO 3:4 試験の結果を受けて本邦では保険収載されたが、米国では FDA (Food and Drug Administration) に認可されなかった。そのため、より高齢で腎機能が悪い症例を対象としてトルバプタンの有効性を調べる試験が行われた。CKD ステージ G2 ~ G4 を対象としたトルバプタンの前向き第 3b 相試験、多施設無作為化プラセボ対照二重盲検試験である (図 1)⁶⁾。主要評価項目は、投与前のベースラインから終了後までの腎機能の低下、副次評価項目は、投与期間中の腎機能低下の傾きである。

主要評価項目である全体の eGFR 低下速度は、プラセボ群年間 eGFR 低下量 $-3.61 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ に対して、トルバプタン群では $-2.34 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ であり、有意に ($p < 0.001$) トルバプタン群の腎機能低下抑制が示された。また、CKD ステージ G4 のサブ解析でも、プラセボ群年間 eGFR 低下量 $-4.60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ に対してトルバプタン群 $-3.80 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ と、有意に ($p = 0.02$) トルバプタン群の腎機能低下抑制が示された。

2. 疑問点

トルバプタンは、現在、唯一の ADPKD に対する根本的治療薬である。今までのいくつかの RCT で、腎容積増大速度と eGFR 低下速度の有意な低下が示されている。TEMPO 3:4 試験の結果が報告されてからすでに 7 年が経過し、その後 REPRISSE 試験や TEMPO 4:4 試験の結果が報告され、われわれはトルバプタンについては多くの情報を手に入れることができた。しかし、トルバプタンを服用している患者

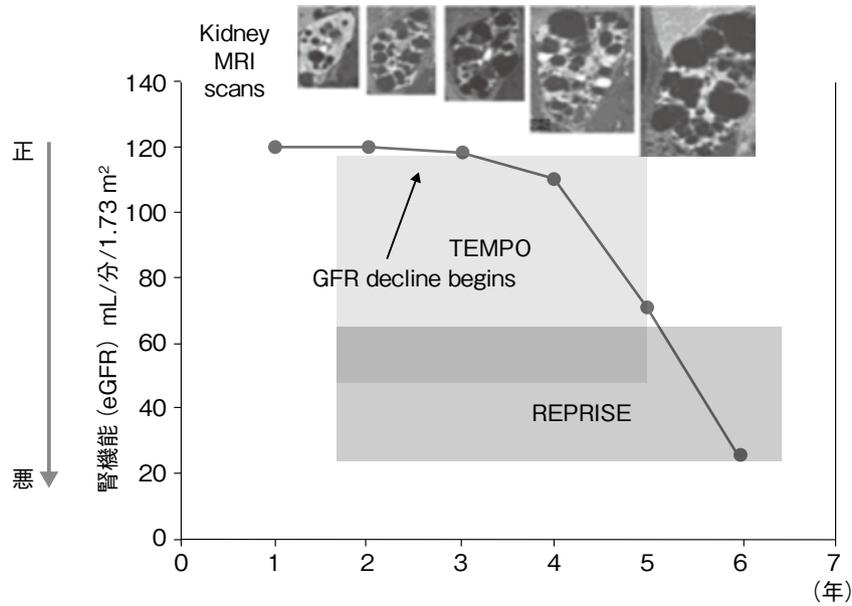


図1 TRMPO 3:4 試験と REPRISÉ 試験の対象の比較
REPRISÉ 試験では CKD ステージ G4 の症例が含まれる。

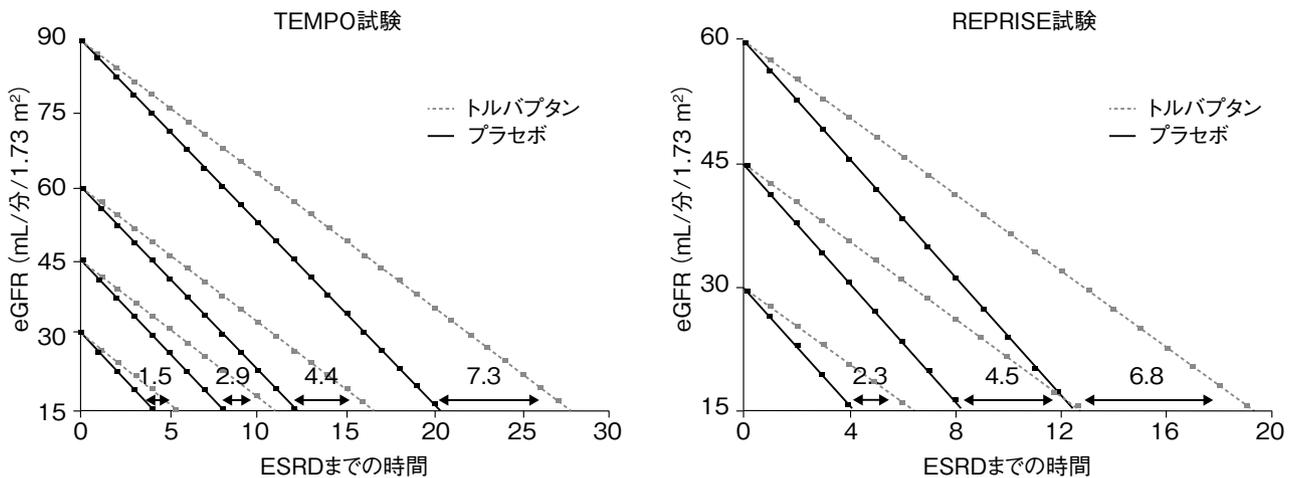


図2 TEMPO 試験および REPRISÉ 試験の結果を用いた eGFR シミュレーション
(文献 7 より引用, 改変)

の最大のモチベーションは、末期腎不全までの期間を少しでも先に延ばすことである。われわれは過去の TEMPO 試験や REPRISÉ 試験からのシミュレーションから末期腎不全に至るまでの期間を予測し(図 2)⁷⁾、トルバプタンを服用することによってある程度、末期腎不全に至るまでの期間を延長できると予測している。ただし、本当だろうか？ 患者にトルバプタンを勧めているときに常に考えさせられることだが、われわれには、トルバプタン投与群

と非投与群でどのくらい末期腎不全に至るまでの期間が異なるかを調べたデータはない。今後、世界で最も早くトルバプタン治療が開始された本邦において、このようなデータを明らかにする義務がわれわれにはあるだろう。さらに多くの疑問は残る。

また、本邦では CKD ステージ G4 までしかトルバプタンの ADPKD に対する保険処方が認められていないため、eGFR 15 mL/分/1.73 m² の時に投与中止せざるをえない。し

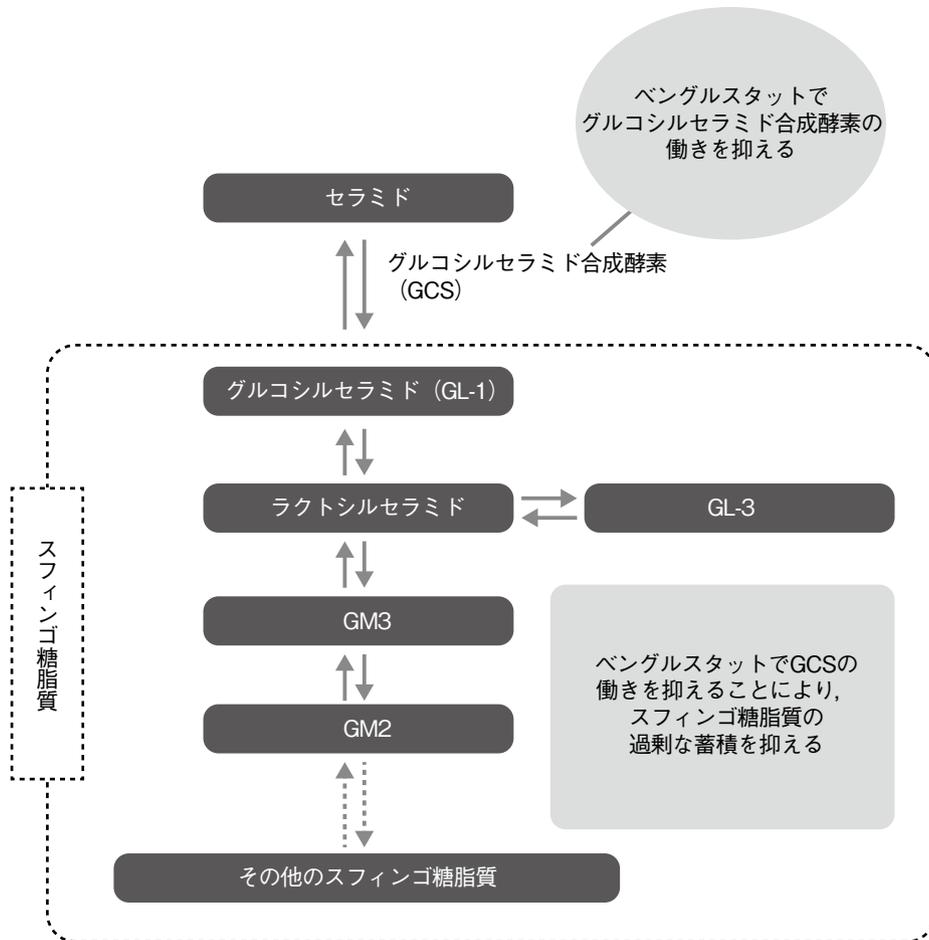


図3 スフィンゴ糖脂質代謝経路に対するベングルスタットの作用

かし、カナダのコンセンサスメーティングの報告⁸⁾では、以下のようなコメントが記載され、非常に興味深い。

“We suggest that treatment with tolvaptan be stopped when the patient develops ESRD. In the predialysis setting with eGFR <25 mL/min/1.73 m², there are no data to guide when treatment with tolvaptan should be stopped.”

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

スフィンゴ糖脂質とは、細胞の膜に含まれる成分の一つである。ADPKDの疾患モデル動物においてもヒトにおいても、腎臓にスフィンゴ糖脂質が過剰発現している⁹⁾。

ベングルスタットは、グルコシルセラミド合成酵素(GCS)阻害薬である。GCSの働きを抑えることにより、セラミドからスフィンゴ糖脂質が作られるのを抑制し、スフィンゴ糖脂質の過剰な蓄積を抑制する(図3)。ベングルスタットは、スフィンゴ糖脂質の病的な蓄積を特徴とする

他の病気[ゴーシェ病(Gaucher's disease)や遺伝子変異を持つパーキンソン病]の治療薬としても治験が行われている。モデル動物を使った研究では、ベングルスタットと同じ働きを持つGCS阻害薬を投与することで、腎臓の細胞でのスフィンゴ糖脂質の蓄積が抑制されたこと、嚢胞の成長を阻害して腎機能を維持したことが報告されている⁹⁾。現在、このベングルスタットがADPKDの両腎容積増大および腎機能低下を抑制するかどうか、臨床研究が本邦も含めて世界中で行われている。

その他の治療

1. 低浸透圧ダイエット

以前よりADPKD患者の尿濃縮能低下が指摘されている。この原因としてV₂Rの過剰発現が指摘されていて、モデル動物に対する飲水過剰投与はバソプレシンを低下させ、嚢胞増大速度を抑制することが示された¹⁰⁾。しかし、

ヒト ADPKD に対しては飲水量増加の効果が得られていない¹¹⁾。飲水量を増加してもバソプレシン低値を保つことができない理由の一つに、飲食物の高浸透圧(高たんぱく、高塩分)があると考えられてきた。そこで Amroらは、低浸透圧ダイエット(低 Na 1,500 mg/日, 低たんぱく 0.8 g/kg)と補正飲水を 17 例の ADPKD 患者を対象に行った前向き比較試験を報告した¹²⁾。患者は尿浸透圧 ≤ 280 mOsm/kg H₂O を目的とした低浸透圧ダイエット投与群と非投与群に無作為に分けられた。介入期間は 2 週間であり、開始時と介入後の血漿コペプチンと尿浸透圧の差を主要評価項目としている。血漿コペプチンと尿浸透圧は介入前 6.2 ± 3.05 pmol/L, 426 ± 193 mOsm/kg H₂O, 介入後 5.3 ± 2.5 pmol/L ($p=0.02$), 258 ± 117 mOsm/kg H₂O ($p=0.01$) と有意に低下した。介入群では非介入群と比べて、介入の前後差 Δ コペプチン(介入群 -0.86 ± 1.3 pmol/L, 非介入群 0.39 ± 1.2 pmol/L, $p=0.009$), Δ 尿浸透圧(介入群 -167 ± 264 mOsm/kg H₂O, 非介入群 20 ± 80 mOsm/kg H₂O, $p=0.03$) いずれも有意に低かった。この試験から低浸透圧ダイエットとその後に続く飲水によりバソプレシンの低下が期待されるため、ADPKD に対する有用性が期待された。

2. コーヒー

コーヒー消費と病勢進行の関係を評価する前向き試験では、コーヒー非摂取群と比べて、コーヒー摂取群では腎容積 ($p=0.01$) および腎機能に有意な影響はなかった ($p=0.089$)¹³⁾。

3. ソマトスタチン

ソマトスタチン受容体は腎尿細管および糸球体、肝に発現し、ソマトスタチンは cAMP シグナル伝達経路の一つである。したがって、以前よりソマトスタチン拮抗薬は腎¹⁴⁾ および肝¹⁵⁾ 嚢胞増大抑制と嚢胞液産生抑制が期待されてきた。

4. Src-Abl 阻害薬

チロシンキナーゼ受容体とプロテインキナーゼ A は Src/Ras/Raf/MEK/ERK シグナル伝達を活性化する¹⁶⁾。Src は PKD において活性化していることが知られ、ADPKD の治療ターゲットとして考えられている¹⁷⁾。Src-Abl 阻害薬であるボスチニブは本邦でも白血病に対する治療薬として使われている。ADPKD に対してもモデル動物に対する有効性が示され¹⁸⁾、第 II 相試験の結果が報告された。

多くの嚢胞性腎疾患の患者が確定診断のために専門医を受診するようになった。しかし、ADPKD は最も多い遺伝性腎疾患であるにもかかわらず、残念ながら診断基準にすらゲノム情報は含まれない。これは本邦の診断基準にのみ特徴的なものではなく、世界中いずれの診断基準も同様である。責任遺伝子の一つである *PKD1* 遺伝子が、1) 変異の位置が不特定で遺伝子領域全般にわたる、2) 遺伝子領域が広い (47.2 kb)、3) mRNA が大きい (14.5 kb)、4) エクソン数が多い (46 エクソン)、5) 90 % 以上の相同性を持つ 6 個の偽遺伝子が存在する、といった理由により遺伝子検査が難しいことが原因である。現在、ADPKD の遺伝子診断は、一部の施設で研究として行われているか自費検査のいずれかである。一部の症例で ADPKD 診断基準に該当するにもかかわらず、遺伝子診断で従来の責任遺伝子 (*PKD1*, *PKD2*) の変異が見つからず、他の嚢胞性腎疾患の原因遺伝子と認識されている遺伝子の変異が見つかることがある。このような症例では、遺伝子診断を行うことができなかった場合、画像診断も含めて ADPKD として非定型な臨床所見を認めるにもかかわらず、診断基準に該当することから ADPKD の診断でトルバプタンが投与されていることも少なくない。このような症例に対するトルバプタンの有効性に関しては十分なエビデンスを伴っていないことは明白である。今後、個々の症例における ADPKD の責任遺伝子を同定することができれば、トルバプタンのみならず、今後登場するさまざまな根本的治療薬の有効性をさらに細かく確認することが可能となり、患者にとって本当に有益な治療薬を選択することが可能となることが期待される。

おわりに

PKD が知られるようになってからすでに 300 年が経つ¹⁹⁾。長らく治療困難な難病とされてきたが、近年、トルバプタンの登場に始まり、診断・治療が劇的に進歩している。今後、本邦の ADPKD 患者に対しても、世界をリードするようなレベルの治療を届けられるような前進がわれわれには期待されている。

利益相反自己申告：講演料(大塚製薬)、寄附講座(大塚製薬)

文 献

1. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, Edwards ME, Madsen CD, Mauritz SR, Banks CJ, Baheti S, Reddy B, Herrero JL, Bañales JM, Hogan MC, Tasic V,

今後必要とされる臨床課題

トルバプタンの登場や ADPKD の難病指定以降、本邦で

- Watnick TJ, Chapman AB, Vigneau C, Lavainne F, Audrézet MP, Ferec C, Le Meur Y, Torres VE; Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease, Harris PC. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIa subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 1193–1207.
2. Iliuta IA, Kalatharan V, Wang K, et al. Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 2768–2776.
 3. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le GE, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II alpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 1193–1207.
 4. Reddy BV, Chapman AB. A patient with a novel gene mutation leading to autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 1695–1698.
 5. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 2529–2539.
 6. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1930–1942.
 7. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29 : 2458–2570.
 8. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, et al. Updated Canadian expert consensus on assessing risk of disease progression and pharmacological management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Can J Kidney Health Dis* 2018 Oct12 ; 5.
 9. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nat Med* 2010 ; 16 : 788–792.
 10. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2220–2227.
 11. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 45–53.
 12. Amro OW, Paulus JK, Noubary F, Perrone RD. Low osmolar diet and adjusted water intake for vasopressin reduction in autosomal dominant polycystic kidney disease : a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 882–891.
 13. Girardat-Rotar L, Puhon MA, Braun J, et al. Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidney disease progression : results from the Suisse ADPKD, a prospective longitudinal cohort study. *J Nephrol* 2018 ; 31 : 87–94.
 14. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN) : a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013 ; 382 : 1485–1495.
 15. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1661-8, e1–2.
 16. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 2315–2324.
 17. Sweeney WE Jr, von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1331–1341.
 18. Elliott J, Zheleznova NN, Wilson PD. c-Src inactivation reduces renal epithelial cell-matrix adhesion, proliferation, and cyst formation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011 ; 301(2) : C522–C529.
 19. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) : executive summary from a kidney disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015 ; 88: 17–27.