
多発性嚢胞腎に対するトルバプタンの使用経験

小原綾乃、加賀 一、齋藤雅也、奈良瑞穂、富樫 賢、小松田 敦

秋田大学大学院医学系研究科 血液・腎臓・膠原病内科

Two cases of ADPKD treated with tolvaptan

Ayano Ohara, Hajime Kaga, Masaya Saito, Mizuho Nara,

Masaru Togashi, Atsushi Komatsuda

Department of Hematology, Nephrology and Rheumatology

Akita University Graduate School of Medicine

<緒言>

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生増大する遺伝性嚢胞性腎疾患である。トルバプタンは尿細管V2受容体拮抗薬で、うっ血性心不全、肝硬変等の治療に用いられるが、ADPKDに対し嚢胞の増大抑制や腎機能低下の抑制効果が認められ2014年3月ADPKDへの適応が拡大した。また2015年1月には医療費助成対象疾病にADPKDが加わり今後治療適応となる患者数の増加が見込まれる。当院で初めてADPKDに対しトルバプタンの導入を行ったため報告する。

<症例1>

患者：37歳、女性

主訴：なし

既往歴：くも膜下出血 (36歳時)

家族歴：父、ADPKD

現病歴：2006年健診を契機に他院でADPKDを指摘され2014年X月当科紹介。総腎容積996ml、最近半年間での腎容積増大率が7.8%でありトルバプタン導入目的に入院。

現症：血圧126/81mmHg、脈拍68/分、体温36.6℃、身長158cm、体重48.0kg、腹部は平坦で軟、四肢に浮腫を認めず。

内服薬：なし

入院時検査所見：WBC 4400/ μ l (band 2%, seg56%, eos 3%, mono10%, lymph26%), RBC 420万/ μ l, Hb 12.7g/dl, MCV 89.5fl, Plt 30.2万/ μ l, AST 15 IU/l, ALT 13 IU/l, ALP 142 IU/l, LDH 162 IU/l, γ GTP 12 IU/l, TP 6.6g/dl, Alb 4.0g/dl, BUN 18.0mg/dl, Cre 0.60mg/dl, UA 3.4mg/dl, Na 140mEq/l, K 5.1mEq/l, Cl 105mEq/l, CRP 0.01mg/dl, ESR 10mm/hr, HbA1c5.5%。

尿所見：蛋白(-)、潜血(-)。

胸腹部単純CT：両側腎に多数の嚢胞を認める。左腎容積493ml、右腎容積503ml。(図1)



図1 症例1 入院時CT. 両側腎に多数の嚢胞を認める

経過：入院日にトルバプタン導入について情報提供を行い同意を得た。入院時検査で問題となる異常は認めず同日夕食後よりトルバプタン内服を開始。初期容量は60mg/日（45mg-0-15mg）とした。第2病日の尿量は5,700ml/日、血液検査で肝機能障害、電解質異常は認めなかった。第3病日退院。外来にてトルバプタンを90mg/日（60mg-0-30mg）に増量し有害事象等なく経過している。

<症例2>

患者：56歳、女性

主訴：腹部膨満感

既往歴：肝嚢胞吸引術（48歳時）

家族歴：母、ADPKD

現病歴：母親がADPKDであり自身も1995年に他院で検査を受けADPKDと診断された。肝嚢胞に対して嚢胞吸引術を施行されるも腹痛が増強したため当院消化器内科を紹介受診。同時に腎嚢胞の管理のため当科紹介となった。総腎容積1,484ml、1年間の腎容積増大率11.4%でありトルバプタン導入目的に入院。

現症：血圧126/80mmHg、脈拍104/分、体温36.3℃、身長161cm、体重55.8kg、腹部膨満を認め肝を触知する、四肢に浮腫を認めず。

内服薬：なし

入院時検査所見：WBC 3,900 (band 3%, seg 67.7%, eo 2%, ba 1%, mo 6%, lym 20%)

/ μ l, RBC 420万/ μ l, Hb 13.2g/dl, Ht 39.3%, MCV 89.3fl, Plt 9.6万/ μ l。AST 37U/l, ALT 24U/l, ALP 324U/l, LDH 218U/l, γ -GTP 127U/l, T.Bil 1.1mg/dl, TP 6.9g/dl, Alb 3.9g/dl, BUN 23.0mg/dl, UA 7.8mg/dl, Cre 1.17mg/dl, Ca 10.4mg/dl, iP 3.5mg/dl, Na 143mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 108mEq/l, BS 101mg/dl, HbA1c 5.1%, CRP 0.11mg/dl。

尿所見：蛋白(-)、潜血(-)。

胸腹部単純CT：多発肝嚢胞を認める。両側腎に多数の嚢胞を認める。左腎容積904ml、右腎容積580ml。(図2)

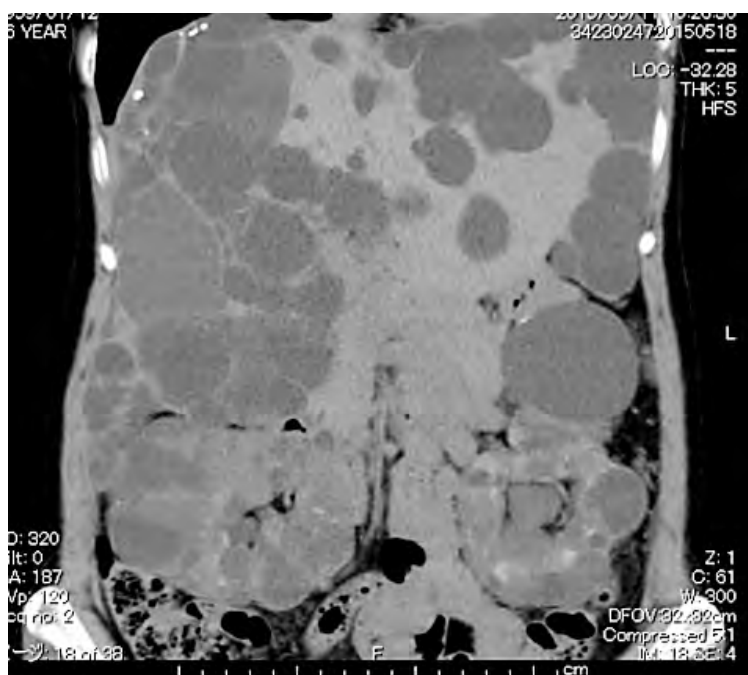


図2 症例2 入院時CT. 肝と両側腎に多数の嚢胞を認める

経過：入院日にトルバプタン導入について情報提供を行い同意を得た。入院時検査では軽度肝機能障害、腎機能障害を認めた。同日夕食後よりトルバプタン内服を開始。初期容量は60mg/日(45mg-0-15mg)とした。第2病日の尿量は6,300ml/日、血液検査で肝機能障害の増悪、電解質異常は認めなかった。第3病日退院。外来ではトルバプタン60mg/日のままで有害事象等なく経過している。

<考察>

本2症例は当院で初めてADPKDに対しトルバプタンを導入し半年後の現在も治療が継続出来ている。ADPKDは原因遺伝子として*PKD1* (16p13.3) と*PKD2* (4q21) の変異が知られており¹⁾、両親どちらかの変異アレルを受け継いだ子に体細胞変異(セカンドヒット)が起こることで発症するとされる。診断は家族歴の有無が重要であり、家族歴を有する場合はCT、MRIで両腎に嚢胞が各々5個以上あることでADPKDと診断する。本症例は2例とも家族歴を有し、両腎に嚢胞が5個以上多発していたためADPKDと診断し得た。

また遺伝子変異のある状況下で尿細管バソプレシンV2受容体にバソプレシンが結合すると尿細管細胞内のcAMPの上昇が起こり、細胞増殖の亢進と嚢胞内への嚢胞液の分泌が亢進する。そのためV2受容体のアンタゴニストを投与することでcAMPの産生が抑制され嚢胞の拡大が抑制できることが期待された²⁾。トルバプタンはバソプレシンV2受容体を選択的に阻害することから腎嚢胞の増大を抑制する効果が期待され、ADPKDに対して第Ⅲ相国際共同治験（TEMPO3/4試験）が行われた³⁾。両腎容積が750ml以上、かつクレアチニンクリアランスが60ml/分以上のADPKD患者1,445人を対象にし、3年間のトルバプタン服用効果を検証した結果、トルバプタン群はプラセボ群と比較し腎容積の年間変化率が2.7%減少し、eGFRの低下を30%抑制することが示された。有害事象として口渇、多尿、頻尿、肝機能障害を認めたが、重篤な有害事象として重度の肝機能障害は1%未満であった³⁾。日本人のみを対象としたサブグループ解析でも同様の治療効果を認め⁴⁾日本は世界で初めてトルバプタンのADPKDに対する適応を認可した。トルバプタンの適応は総腎容積が750ml以上で腎容積増大速度が5%/年以上であるが、本症例も基準を満たしている。1日5,000~6,000mlの利尿が見込まれるため口渇を自覚し自力で飲水できること、肝機能障害の確認のため月に1度の肝機能検査を行うことが必要である。初期容量は60mg/日で夜間頻尿を避けるため朝45mg、夕方15mgとする。忍容性があれば最大120mg/日まで増量が可能である。またADPKDに対してトルバプタンを導入する際は入院下で行うことが義務づけられており、当科では2泊3日のスケジュールで行っている（表1）。症例1、2共にスケジュール通りに導入可能であった。退院後は症例1が90mg/日、症例2は軽度肝機能障害があるため60mg/日のままで経過をみているが、どちらも有害事象を認めていない。

表1 当科でのトルバプタン導入スケジュール

	Day1 (入院日)	Day2	Day3 (退院日)
内服 (朝/夕)	0 / 15mg	45mg / 15mg	45mg / 15mg
採血 (Na,Cr,肝機能)	○	○	-
尿検査, 蓄尿	○	○	-
血圧測定	○	○	○
体重測定	○	○	○

本邦におけるADPKD患者は4,033人に1人と推定され⁵⁾、これを秋田県の人口102万人（平成27年12月現在）に照らし合わせると200人程度のADPKD患者がいると推定される。当科外来では把

握している限り7名のADPKD患者が通院し、関連病院では6名程度通院しているが（表2）、上記を踏まえると県内に未診断のADPKD患者が多く存在していることが予想される。また現在の秋田県のADPKDに対するトルバプタン服用率は全国的に見て低いレベルである。ADPKDは2015年1月より医療費助成対象疾病に認められており、トルバプタンによる治療はさらに拡大できると考える。今後は他科や開業医の協力のもとでADPKD患者の拾い上げを進めると共に、適切な治療環境を整えていく必要がある。

表2 当科通院中のADPKD患者

age (y.o.)	gender	Cre (mg/dl)	eGFR (ml/min)	TKV (ml)	ΔTKV (%/0.5y)	合併症
30	F	0.60	94.5	655.9	-	嚢胞出血
47	F	0.62	80.1	1,034.5	-	嚢胞出血 肝嚢胞
37	F	0.63	84.3	996.1	7.8	SAH
58	M	4.12	12.8	2,128.3	-	膀胱癌 腎移植予定
52	F	0.79	52.4	1,979.3	8.3	肝嚢胞 塞栓術後
29	F	0.53	109.2	594.1	n.c.	拳児希望
56	F	1.17	38.0	725.5	11.4	肝嚢胞 嚢胞吸引術

<結語>

当院で初めてADPKDに対しトルバプタンの投与を行い、有害事象なく治療が継続できている。県内の服用率は低く、患者の拾い上げ及び治療の導入が望まれる。

<文献>

- 1) Grantham J J : Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 359 : 1477-85, 2008.
- 2) Gattone VH, wang X, Harris PC, et al. : Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasioressub V2 receptor antagonist. Nat Med 9 : 1323-6, 2003.
- 3) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 367 : 2407-18, 2012.

-
- 4) Muto S, Kawano H, Higashihara E, et al. : The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3 : 4 trial. *Clin Exp Nephrol* 19 : 867-77, 2015.
 - 5) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al. : Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 80 : 421-7, 1998.