

特集：腎臓病のエンドポイント

多発性嚢胞腎のエンドポイント

Endpoint of autosomal dominant polycystic kidney disease

西尾 妙織

Saori NISHIO

はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は、両側の腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、60歳までに半数が末期腎不全に至る。しかしながら、その進行速度はさまざまであり、同じ家系内でも一定していない。現在、根本的治療薬としてバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬が使用可能となっているが、的確に予後予測を行い、確実に進行する患者に対しての治療が行えるようなバイオマーカーの確立が必要である。

ADPKD について

ADPKD はわが国の透析患者の約 3.6% を占め、導入患者の原疾患としては、原疾患不明を除けば第 4 位であり、多くの患者が末期腎不全に至っている。透析療法を受けている ADPKD 患者の生命予後は他疾患で透析に至った患者よりは良好であるが¹⁾、透析導入の平均年齢は 62.50 歳と全体の 69.02 歳、糖尿病性腎症の 67.29 歳よりも若く²⁾、腎障害の進行を抑制する治療が望まれる。

バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬であるトルバプタンの ADPKD 患者に対する治療効果が示され³⁾、わが国では 2014 年 3 月から保険適用となり、初の根本的な治療薬として保険診療が開始となった。適応は、両側腎容積が 750 mL 以上かつ、腎容積増大速度が概ね年間 5% 以上の CKD ステージ 1 ~ 4 となっている。しかしながら、すでに嚢胞増大が著明な患者では腎容積増大速度が年間 5% を満たさない、あるいは進行が速い症例であっても腎容積 750 mL 以上にならなければ治療ができないといった問題がある。本疾患

は 60 歳までに半数が末期腎不全に至る疾患であるが、裏を返せば、半数は 60 歳までに末期腎不全には至らないと言え、その進行はさまざまであり、同一家系内でも一定していない。また進行の特徴として、40 歳くらいまでは嚢胞は増大し腎腫大が進行するが、代償機構が働き腎機能は保持される。その後、嚢胞がさらに増大し数も増え、腎腫大が進行すると GFR の低下が始まる (図 1)⁴⁾。このことから、早期に腎機能障害進行を予測することが困難となっている。腎の予後予測を行い、進行速度の速い症例を早期に見つけ治療を行うことが、ADPKD の予後改善ならびに不必要な患者に治療を行わないようにするためにも必要である。

バイオマーカーとしての腎容積

米国で行われたコホート研究 (CRISP study) の結果、腎容積は年齢とともに増大し、腎容積の増大は腎機能の低下と相関していることが示されている⁵⁾。Irazabal らは腎臓の画像評価を行い、両腎に嚢胞がある典型的なものを Class 1、嚢胞が片腎にあるものなど非典型的なものを Class 2 と分類し、Class 1 の症例を身長で補正した両側腎容積 (HtTKV) の増大率で Class 1A から Class 1E までに分類した (<1.5% : 1A, 1.5 ~ 3% : 1B, 3 ~ 4.5% : 1C, 4.5 ~ 6% : 1D, >6% : 1E) (図 2)⁶⁾。これらの分類が eGFR 低下とよく相関することから、各群ごとの eGFR の低下速度の予測を行っている。Class 1C ~ 1E の症例は腎機能低下が非常に速く、ヨーロッパ諸国では Class 1C ~ 1E に該当する患者に対してトルバプタンの治療をするように推奨している。このように、腎容積および腎容積増大率が現在最も信頼のおける ADPKD の進行を予測するバイオマーカーとして使用されている。

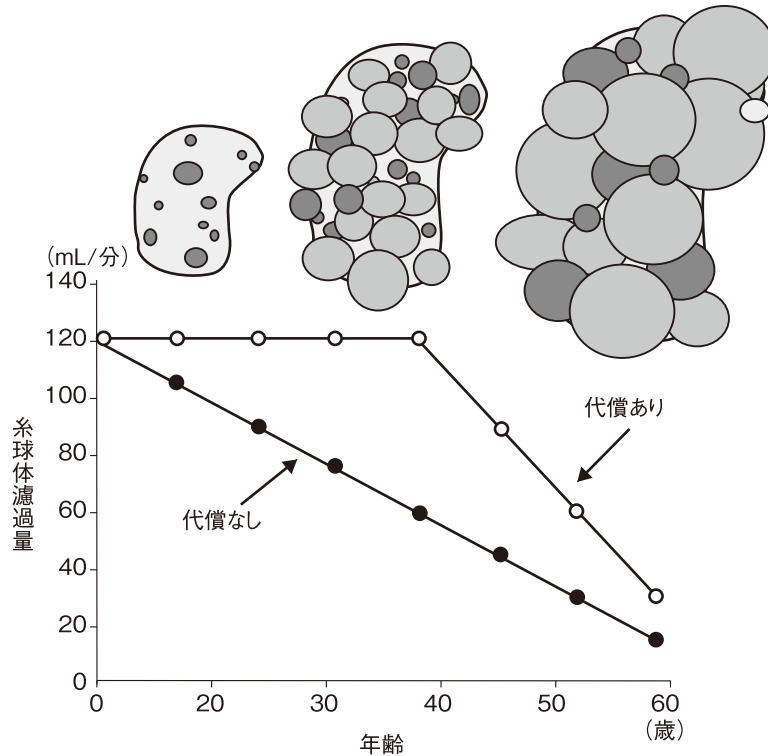


図1 年齢と腎機能の関係
(文献4より引用, 改変)

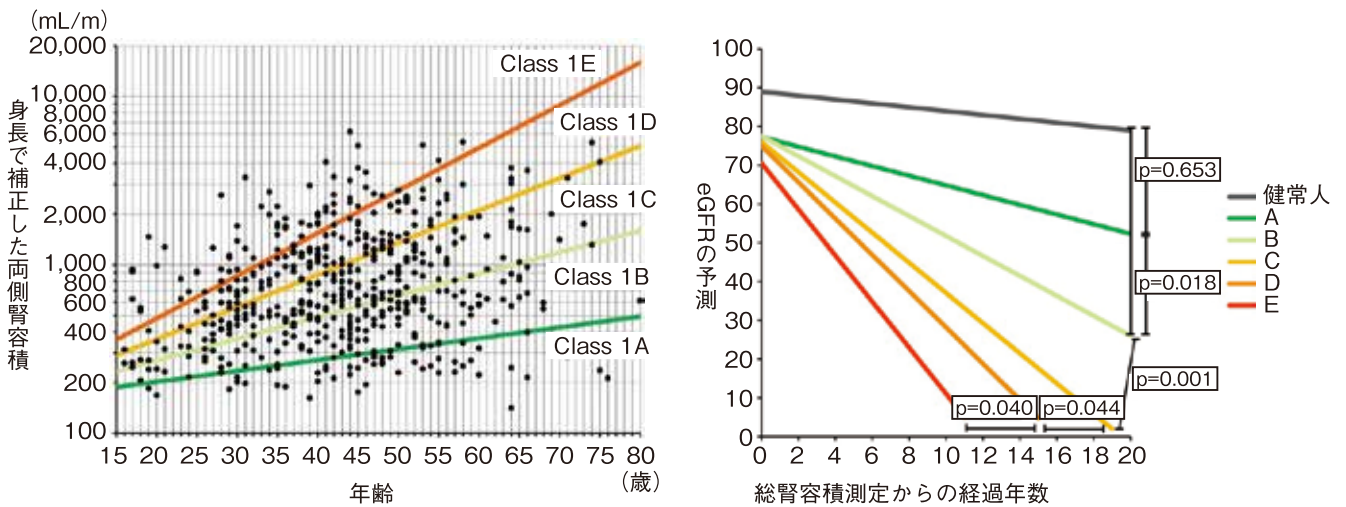


図2
(文献6より引用, 改変)

予後予測因子

腎容積以外の予後予測因子として現在知られているものは、①男性、②35歳未満の高血圧診断、③35歳未満の泌尿器科的イベント(血尿、嚢胞感染、腎臓痛)、④遺伝子異常、

⑤尿蛋白、⑥左心肥大、⑦3回以上の妊娠、などがある^{7,8)}。遺伝子異常に関しては、海外の報告で、PKD1変異がPKD2変異より予後が悪く、PKD1のなかでも変異蛋白が短くなるPKD1 truncatingがPKD1 nontruncatingよりも予後が悪いとされている。HigashiharaらはPKD変異の違いによる腎

表 PROPKD Score

	点数
性別	
女性	0
男性	1
35歳未満の高血圧	
なし	0
あり	2
35歳未満の泌尿器科的イベント	
なし	0
あり	2
遺伝子	
PKD2	0
PKD1 nontruncating	2
PKD1 truncating	4

(文献7より引用, 改変)

予後を日本人で解析を行った。PKD1 全体では末期腎不全に至る平均年齢が66.87歳、PKD1 truncating は64.81歳、PKD1 nontruncating は69.14歳、PKD2では75.22歳と、海外と同様にPKD1変異の予後がPKD2より悪い結果であった⁹⁾。腎容積を含めない、遺伝子異常、性別、高血圧歴、泌尿器科イベントを組み合わせたPROP KD Scoreの報告があり(表)、7点以上では末期腎不全に至る年齢の中央値が49歳(29~65.5歳)、4~6点で56.9歳(28.9~81.5歳)、0~3点で70.6歳(41.5~84.6歳)と点数が高いほど予後が悪いとされている。わが国では、遺伝子診断が容易ではないため、PROP KD Scoreを日常臨床に利用するのは難しい状況にある。

その他のバイオマーカー

ADPKDの尿細管細胞では、細胞内カルシウム濃度が低値のためにcAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼ(PDE)の活性が抑制されている。また、cAMPの合成酵素であるアデニル酸サイクラーゼ(AC)活性が上昇し、細胞内のcAMP濃度が上昇する。これにより囊胞液の過剰分泌と尿細管細胞の増殖をきたし、囊胞増大を引き起こす。PKD患者では血中アルギニン・バソプレシン(arginine vasopressin: AVP)が増加しており、これがcAMP濃度をさらに上昇させ、囊胞を増大させる。バソプレシンのサロゲートマーカーであるコペプチン(copeptin)は、腎容積と正に相関し、eGFRと負に相関している^{10,11)}。また、尿中のコペプチン(urinary copeptin/u-Cre)も同様に腎容積と正に相関し、

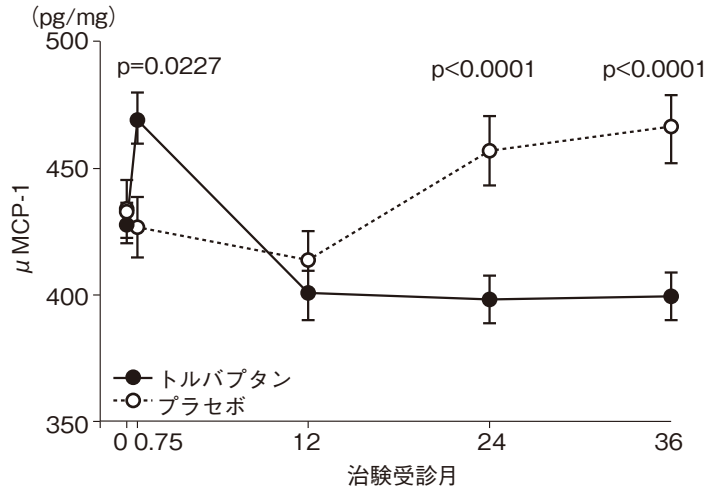


図3 トルバブタン投与による尿中MCP-1の変化

(文献14より引用, 改変)

eGFRと負に相関しており、ADPKDの進行予測となる可能性がある¹²⁾。

AKIのバイオマーカーとして使用される尿中N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG)、kidney injury molecule-1(KIM-1)、尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)など複数の因子についてADPKDの予後因子となりうるかを検討した報告では、尿中β2-microglobulin(β2-MG)、尿中monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)がeGFRの低下と強い相関を示していた¹³⁾。トルバブタンの効果をみたTEMPO3:4試験のサブ解析では、尿中MCP-1がADPKD患者では健常人の約4倍高く、腎容積に正の相関が、eGFRに負の相関があることを示している。さらにトルバブタン投与はプラセボ群と比較して尿中MCP-1を著明に低下させたことから、尿中MCP-1が薬剤の治療効果のバイオマーカーとなりうるということが明らかにされた(図3)¹⁴⁾。

組織の繊維化に重要な役割を示すapelinの低下やtransforming growth factor-β1(TGF-β1)の増加がADPKDの進行の予後因子となりうるという報告もみられる¹⁵⁾。このように、多くのバイオマーカーと囊胞腎の予後との関連についての報告が近年多く報告されており、今後、腎容積と組み合わせるなど、より感度の高い予後予測の方法の開発が期待される。

おわりに

現在ADPKDの根本的治療薬として使用できるのはトルバブタンのみであるが、新たな薬剤開発の可能性が高ま

り、末期腎不全に至る可能性のある ADPKD 患者を早期に発見し治療に結びつけるためにバイオマーカーが必要である。現時点では腎容積が最も信頼のおけるバイオマーカーとされているが、今後、簡便でより感度の良い、治療効果の判定も可能なバイオマーカーの開発が望まれる。さらに遺伝子異常が予後に影響することは明らかであり、わが国でも遺伝子検査が簡便に行える体制を整える必要があると考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 777-784.
- わが国の慢性透析療法の現況(2016). 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会. 2016.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone ED, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FC; TEMPO3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2407-2418.
- 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.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2122-2130.
- 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 ; CRISP Investigators. 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.
- Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, Morin MP, Moal MC, Dantal J, Wehbe B, Perrichot R, Frouget T, Vigneau C, Potier J, Jousset P, Guilodo MP, Siohan P, Terki N, Sawadogo T, Legrand D, Menoyo-Calonge V, Benarbia S, Besnier D, Longuet H, Férec C, Le Meur Y. The PROPKD Score: A new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 942-951.
- Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, Rossetti S. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 2399-2418.
- Higashihara E, Horie S, Kinoshita M, Harris PC, Okegawa T, Tanbo M, Hara H, Yamaguchi T, Shigemori K, Kawano H, Miyazaki I, Kaname S, Nutahara K. A potentially crucial role of the PKD1 C-terminal tail in renal prognosis. *Clin Exp Nephrol* 2018 ; 22 : 395-404.
- Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, Navis G, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 361-368.
- Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, van Dijk MA, Rabelink TJ, Breuning MH, Struck J, Bakker SJ, Peters DJ, de Jong PE, Gansevoort RT. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 4131-4137.
- Nakajima A, Lu Y, Kawano H, Horie S, Muto S. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 1199-1205.
- Messchendorp AL, Meijer E, Boertien WE, Engels GE, Casteleijn NF, Spithoven EM, Losekoot M, Burgerhof JGM, Peters DJM, Gansevoort RT; DIPAK Consortium. Urinary biomarkers to identify autosomal dominant polycystic kidney disease patients with a high likelihood of disease progression. *Kidney Int Rep* 2017 ; 3 : 291-301.
- Grantham JJ, Chapman AB, Blais J, Czerwiec FS, Devuyst O, Gansevoort RT, Higashihara E, Krasa H, Zhou W, Ouyang J, Perrone RD, Torres VE; TEMPO 3:4 Investigators. Tolvaptan suppresses monocyte chemotactic protein-1 excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 969-975.
- Kocer D, Karakucucu C, Ozturk F, Eroglu E, Kocyigit I. Evaluation of fibrosis markers: apelin and transforming growth factor-beta1 in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2016 ; 20 : 517-522.