Long-term Benefits of Treatment with Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

常染色体優性多発性嚢胞腎患者におけるトルバプタン投与の長期的有用性について

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野
研究生 下田奈央子

Journal of Nippon Medical School 第 89 巻 3 号(2022)　掲載予定

常染色体優性多発性嚢胞腎患者におけるトルバプタン投与の長期的有用性について

【背景】

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）は日本で最も頻度の高い遺伝性腎疾患であり、2017 年度のわが国の人口 10 万人対の有病率は 137 であり、日本人 730-1,470 人に 1 人が ADPKD 患者と推定されている。従来より有効性が確立された治療法はなくアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を用いた降圧療法や、食事療法を中心として腎機能障害の進行を抑制するといった保存的加療が中心であった。しかしトルバプタンの登場で ADPKD の治療は大きく変化した。

トルバプタンによる腎機能障害進行抑制、嚢胞増大抑制効果はこれまで 2012 年に報告された国際共同治験（TEMPO 3:4 試験）、2017 年に報告された追加フェーズ 3 試験（REPRISE 試験）にて示されており、現在では ADPKD の標準的治療の地位を確立している。しかし、実臨床で 5 年以上の長期間観察した報告はまだ少ない。当院では 2008 年から 2014 年まで ADPKD 患者に対するトルバプタンの国内 Phase III 治験が行われ、治験終了後に自費による内服継続を希望した患者もいたため、長期間の観察が可能であった。今回我々は、治験終了後も内服を継続した患者と治験終了と共に内服をやめた患者の比較によるトルバプタンの長期内服および中断の影響を検討した。

【対象】

当院で 2008 年から 2014 年に行われた ADPKD 患者に対するトルバプタン国内治験（サムスカ 120mg/日）に参加した ADPKD 患者 9 症例を対象とした。治験終了時に内服中止を選択した 6 症例を中止群と分類し、治験終了後に同量継続した 1 例と 60mg/日への減量継続した 2 例の計 3 症例を継続群とした。なお中止群において追跡中に透析導入、トルバプタン再開、転院となった患者はその時点でデータ収集を終了し、終了時点までのデータを使用した。

【方法】

トルバプタン治験終了前 3 年間（2011 年から 2014 年）と、治験終了後 3 年間（2014 年から 2017 年）の外来受診時血液尿検査（① eGFR slope, ② 1/Cr, ③腎容積変化率, ④ 血清ナトリウム濃度, ⑤ 尿比重）を評価項目として収集した。血液検査及び尿検査は 1 か月ごとに測定し、腎容積は 1 年ごとに MRI 画像より回転楕円体容積計算法を用いた腎臓容積推定式（$\pi/6$×腎長軸×腎長軸に直交する最大幅 2 ）で算出した。なお追跡期間中に透析導入となったものはその時点で観察終了とした。

【結果】

１）対象患者のプロフィール

対象患者は 9 名（男性 5 名、女性 4 名）で、BMI、血圧、合併症、使用薬剤、腎機能、尿比重、総腎容積に群間での偏りはみられなかった。両群ともに，観察期間中に透析導入となったものが 1 名ずつみられた。

２）腎機能（血清 Cre）

中止群、継続群どちらも治験終了前後で傾きに有意差は認めなかった。

３）腎機能（eGFR）

継続群では治験終了前後で eGFR の改善を示す有意な変化が認められた（p=0.0446）。

４）総腎容積

中止群において，ANOVA において内服中止後に有意に腎容積増大速度は上昇した（p=0.0247）。継続群では明らかな増大を認めなかった。

５）血清 Na、尿比重

血清 Na 濃度は中止群で低下する傾向はあったものの ANOVA にて有意差はなく（p=0.0536）、継続群では上昇する傾向を認めたが有意な変化ではなかった（p=0.3304）。尿比重においても同様に両群に有意な変化は認めなかった。

【考察】

中止群では中止した事による腎機能の悪化は認めなかったが、継続群において観察期間の後半に eGFR 低下速度の改善を認めており（p=0.0446）、長期の内服による効果と考えられた。血清 Cre 値での比較で有意差を認めなかったのは対象患者数が少ないことにより年齢による交絡が大きいためと考えられる。総腎容積に関しては中止群においてトルバプタン内服中の 3 年間では平均 0.01 %/年、中止後の 3 年間は 0.067 %/年の結果となり内服中と比較すると腎容積増大率が大きく ANOVA においても有意な変化であった。これは内服中止によりトルバプタンの嚢胞増大抑制効果がなくなったためと思われる。血清 Na、尿比重に関してはトルバプタン内服により血清ナトリウムは低下する傾向、尿比重は上昇する傾向は認められたが有意差は認められず、これも対象患者数が少ないことが影響していると考えられる。

【結論】

本研究では、トルバプタンの内服中止後 3 年目に有意に総腎容積が増大し、内服を継続した群では腎機能の悪化速度が有意に改善した。トルバプタンを長期に継続する事により腎機能が保持される可能性が示唆された。