

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 楊（下田）奈央子

Journal of Nippon Medical School, 2022 掲載予定

DOI 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-303

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、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、選択的バゾプレシン（V2）受容体拮抗薬である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、今回、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。

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。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）の外来受診時検査（①推定糸球体濾過量（eGFR）、②血清クレアチニン（Cr）、③腎臓容積、④血清ナトリウム濃度、⑤尿比重）を評価項目とした。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（ $\pi/6 \times$ 腎長軸 \times 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。

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。血清Creの回帰直線の傾きは中止群、継続群どちらも治験終了前後で有意差は認めなかった。継続群のeGFRの回帰直線の傾きは治験終了前後で、有意な改善を示す変化が認められた（ $p=0.0446$ ）。中止群において腎臓容積増大速度は有意に上昇したが（ $p=0.0247$ ）、継続群では明らかな増大を認めなかった。血清ナトリウム濃度は中止群で低下する傾向はあったものの、有意差はなく、継続群では上昇する傾向を認めしたが有意な変化ではなかった。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。評価項目の一部に有意差が認められなかった要因として対象患者が少ないことが一因として挙げられるが、本研究では、トルバプタンの内服中止後3年目に有意に総腎臓容積が増大し、内服を継続した群では腎機能の悪化速度が改善したことから、トルバプタンを長期に継続することにより腎機能が保持される可能性が示唆された。

二次審査においてトルバプタンの作用機序、投与量、投与期間、腎嚢胞の病理学的変化、肝嚢胞との関係についての質問があったが、いずれも本研究、過去の報告を基に的確な回答を得た

本論文は、ADPKDに対してトルバプタンの長期投与の有用性を示す成績であり、学位論文として価値あるものと判断した。