

常染色体優性多発性嚢胞腎の診療の取り組み ～専門外来を開設して～

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 腎臓内科)

富田 真弓 池田 紘幸 谷口 智基 上松瀬 良
山本 耕治郎 志水 愛衣 矢内 佑子 鎌田 正
家原 典之

要 旨

2014年トルバプタンが初めて治療薬として常染色体優性多発性嚢胞腎に適応承認された。これを受けて、2015年3月に多発性嚢胞腎専門外来を開設したところ、他施設や他科から多数の紹介患者を得た。個々の症例ごとに、重大な合併症の一つである脳動脈瘤のスクリーニングを行うとともに、トルバプタンの適応を検討した。これまでに26例にトルバプタンを導入し、腎容積増大が抑制され、多くの例で腎機能低下抑制効果も認められた。病診連携にも取り組み、一部の患者については通院の利便性もふまえ、トルバプタンの維持投与と毎月の血液検査を近隣の診療所に依頼している。今後、より一層の医療連携をはかり、常染色体優性多発性嚢胞腎の早期診療および治療普及につとめたい。

(京市病紀 2020; 40(2): 118-121)

key words: 常染色体優性多発性嚢胞腎, 遺伝性腎疾患, トルバプタン, 多発性嚢胞腎専門外来, 病診連携

はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎は、両側の腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大することで腎機能が徐々に低下する遺伝性疾患である。日本人の有病率は約4000人に1人と推定され¹⁾、遺伝性腎疾患の中で最も頻度が高い。70歳までにおよそ半数が透析導入となり、透析導入時の平均年齢は62歳と比較的若年である²⁾。

これまで有効な治療法は無かったが、パソプレシン受容体阻害薬であるトルバプタンが常染色体優性多発性嚢胞腎の腎容積増加と腎機能低下を抑制する効果を有することが示され³⁾、2014年4月に保険適応が認められた。これを受けて、当科では2015年3月多発性嚢胞腎専門外来を開設し、診断、合併症のスクリーニング、トルバプタンによる治療、実地医家との病診連携に取り組んできたので紹介する。

多発性嚢胞腎専門外来

多発性嚢胞腎専門外来は毎月第一木曜日の午前に設定している。当院のホームページに外来情報を掲載し、地域連携室を通じて近隣の医療機関にも案内したところ、開設と同時に多くの受診患者がみられ、5年間で100名近くに達した。受診患者の内訳は他院からの紹介が多くを占めているが、泌尿器科など院内他科からの紹介や、紹介ではなく「飛び込み」で受診する患者もあった(図1)。

専門外来では、多発性嚢胞腎であるかどうかの診断、合併症のスクリーニング、血液検査による腎機能や肝機能の確認、単純CTによる腎形態の評価や腎容積の測定を行い、適応があればトルバプタン服用の提案や特定疾

病申請手続きの案内を行っている。また、必要に応じ、栄養指導や腎臓病教室参加、慢性腎臓病教育入院を提案している。1人につき30分の枠を設けているため、通常の外来に比べると時間をかけて丁寧に相談・説明できるのが利点である。

多発性嚢胞腎は心臓弁膜症、肝嚢胞、尿路結石、大腸憩室などを合併しうるが、なかでも脳動脈瘤は9%の患者に合併すると言われ⁴⁾、多発性嚢胞腎患者の死因の4-7%はくも膜下出血であるため⁵⁾、定期的なスクリーニングが必要である。しかしながら、このことは患者自身や専門外の医師にはあまり知られておらず、当院の専門外来で脳動脈瘤が初めて発見された例が5例みられた。従って、合併症の早期発見も当専門外来の意義の一つであると考えている。

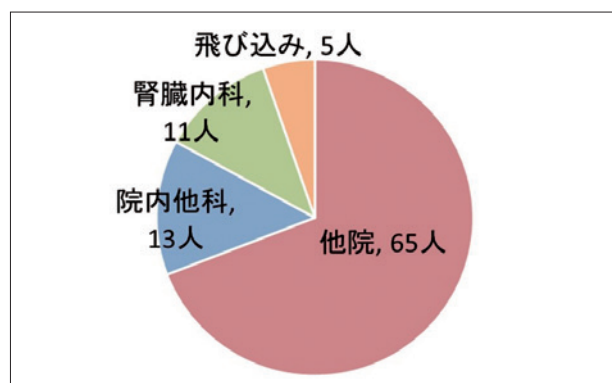


図1 腎臓内科で診療した多発性嚢胞腎患者の紹介元

トルバプタンによる治療は将来腎不全に進行するリスクが高い症例が対象となり、わが国では、総腎容積が750 mL以上、かつ、年間増大率がおおむね5%以上という適応基準がある。また、eGFR 15 mL/min/1.73m²

未満の末期腎不全は禁忌となり、肝機能異常がある場合も使用できない。なお、当院での腎容積の評価は、3次元画像解析システム SYNAPSE VINCENT（富士フィルム、東京）を利用することで、誤差の少ない測定が可能となっている（図2）。精査の結果、当院で診療した患者のうち、約3割の患者がトルバプタン治療の適応を満たした。この患者らに対しては、トルバプタン治療の有効性、限界、副作用などを説明し、同意が得られた場合のみ投与を開始している。多発性嚢胞腎を完治させる薬物ではなく、抗利尿ホルモンであるバソプレシンが抑制されることで多飲多尿となり、生活や仕事への影響も大きいため、患者と医療者として協働意思決定（shared decision making：SDM）を行うことが望ましいと考えられる⁶⁾。必要があれば複数回の診察を経て、患者自身が納得したうえで主体的に治療方針を決定できるよう支援している。

トルバプタンによる治療

トルバプタンは入院下で開始することが定められており、当科では2泊3日のスケジュールを設定している（図3）。高ナトリウム血症や肝機能障害といった副作用の有無を監視するとともに、多尿による脱水を防ぐため十分な飲水を励行し、sick dayの対応も指導している。これまで26名の患者にトルバプタンを導入し、平均6L/日の多尿がみられたが、明らかな脱水を認めた患者はいなかった。その後、腎不全の進行によってeGFR 15 mL/min/1.73m²未満となったか、あるいは拳児希望のため

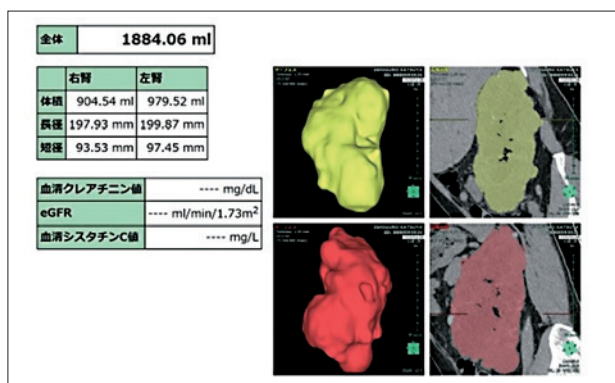


図2 3次元画像解析システムによる腎容積測定

| 1日目 | 2日目 | 3日目 |
|-------------|---------------|---------------|
| 午後入院 | | 午前退院 |
| 血液検査 | 血液検査 | 血液検査 |
| 胸部X線, 心電図 | | |
| 飲水量、尿量、体重測定 | | |
| 説明と同意 | | |
| 夕からトルバプタン開始 | トルバプタン内服（朝、夕） | トルバプタン内服（朝、夕） |
| 服薬指導, 栄養指導 | | |

図3 トルバプタン導入スケジュール

投与終了した例を除くと、肝酵素上昇のため2名、夜間頻尿による睡眠障害のため1名の患者が投与中止となった。他の患者は特に問題無く服薬継続できており、当初は多尿により治療脱落例が多数出ることを危惧していたが、比較的忍容性は高いと思われる。

治療効果であるが、腎容積の縮小、あるいは増大抑制効果が有意差をもって認められ、その結果腎臓痛が軽減した患者も認められた（図4）。腎機能低下抑制効果もみられた例が多かったが、16例のうち4例でeGFR低下速度の減少が得られなかったため、統計学的有意差をもって改善したとは言えなかった（図5）。

症例

当院でのトルバプタン導入症例を1例提示する。38歳女性。10年以上前から人間ドックで多発腎嚢胞を指摘されていたが、腎機能は保たれていたため精査は指示されなかった。母と兄も多発性嚢胞腎と診断されていた。20XX年の人間ドックでeGFR44.6 mL/min/1.73m²へ低下したため、当院の多発性嚢胞腎専門外来に紹介された。家族歴と腎エコー所見から常染色体優性多発性嚢胞腎と確定診断した。頭部MRAにて脳動脈瘤は認めなかった。腎容積をフォローしたところ、20XX+1年総腎容積1579 mL、年間増大率22.4%とトルバプタン投与の適応を満たし、患者も治療を希望したため、入院下で60 mg/日の内服を開始した。直後4.3L/日の多尿を認めたが、飲水励行により明らかな脱水所見はみられず投与継続した。その後も副作用なく経過し、1年後の総腎容積

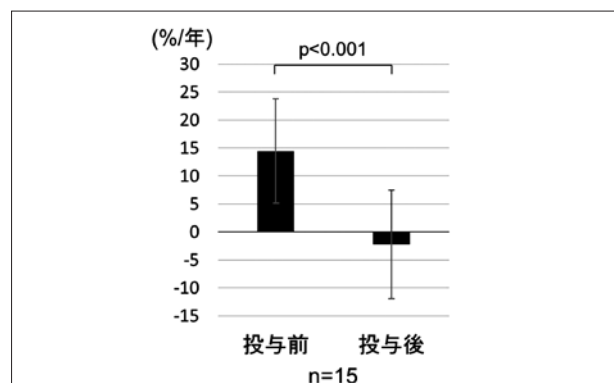


図4 トルバプタン投与前後での腎容積年間増大率

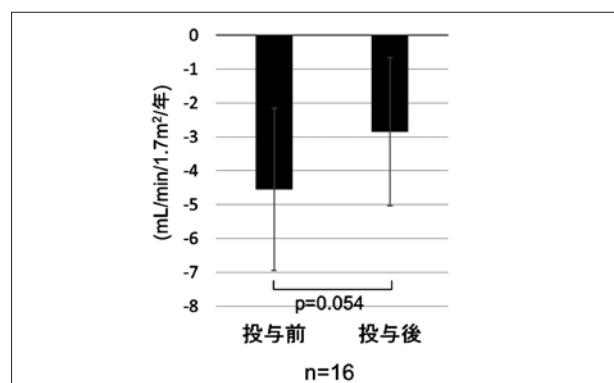


図5 トルバプタン投与前後でのeGFR年間低下速度

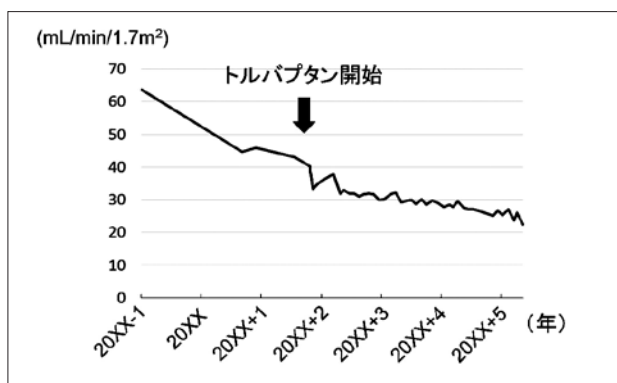


図6 eGFRの推移

は1560 mLと増大を認めず、eGFRの低下速度もトルバプタン投与前は1年間で $-8.65 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であったのが、投与後は $-1.87 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と大幅に抑制されている(図6)。

病診連携

多発性嚢胞腎専門外来については、前述のように当院のホームページへの掲載や近隣の医療機関への案内のほか、病診連携の会で複数回講演を行い、周知に努めたところ、多くの紹介患者を得、トルバプタン治療へとつなげることができた。トルバプタンは添付文書で少なくとも月1回の肝機能および血清ナトリウムの検査を行うよう規定されているため、投与患者については毎月外来で血液検査を実施している。しかしながら、患者の大多数は社会的活動性の高い30歳代から60歳代であり、毎月仕事を休んで平日の日に受診することが困難なケースも多い。また、京都市外からの紹介も多く、自宅から当院への通院に長時間要する患者も複数名みられた。専門外来は枠が限られているため初診患者の診察に限定しており、再診患者については原則通常の外来枠を使用している。患者の増加に伴い外来枠が埋まり、病状が安定している患者は近隣の医院へ逆紹介し新規紹介患者の受け入れを増やすという当院の方針にそぐわない状況となることも懸念された。

そこで、毎月の診察や血液検査、トルバプタンの処方をはかりつけ医あるいは近医で行い、年に1度の腎容積測定や脳動脈瘤のスクリーニングは当院で行うシステムを考案し、実地医家の協力を得て、現在6名の患者はこの方式で診療を行っている(図7)。しかしながら、トルバプタンを処方するにはe-learningの受講が必要であり、連携可能な医療機関がまだ少ないのが現状である。

おわりに

当科では26名の多発性嚢胞腎患者にトルバプタン治療を導入してきたが、既に腎機能が低下した患者が多く、透析までの期間延長効果を十分に得るためにはより早い段階での治療開始が望まれる。引き続き疾患と治療について啓蒙活動を行い、早期紹介につなげられるよう努め

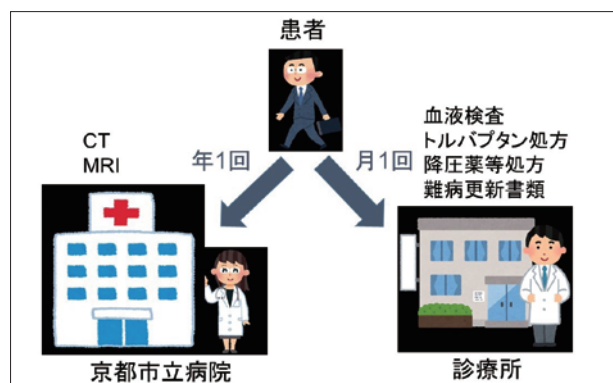


図7 多発性嚢胞腎の病診連携

たい。また、トルバプタンの治療効果には個人差がみられたことから、事前の反応予測が可能となれば、効果が期待できる患者には積極的に治療を推奨でき、期待できない患者の場合は無駄な治療を避けることができると思われる。当院での症例蓄積とともに、全国の使用成績調査や今後の臨床研究の結果に注目していきたい。

また、当疾患は遺伝性疾患であることから、結婚、出産、子への告知などの相談を受ける機会が増えることが予想される。患者の身体的な状況だけでなく、心理社会的な問題にも目を向け、遺伝カウンセリングを行っている施設の紹介を行うなど、支援を図りたいと考えている。

引用文献

- 1) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al : Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 1998 ; 80 : 421-427.
- 2) 新田考作, 政金生人, 花房規男, 他 : わが国の慢性透析療法の現況. *日本透析医学会雑誌* 2018 ; 51(12) : 699-766.
- 3) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2407-2418.
- 4) Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, et al : Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14 : 1151-1160.
- 5) Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, et al : Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1023-1028.
- 6) Spatz ES, Krumholz HM, Moulton BW : The New Era of Informed Consent: Getting to a Reasonable-Patient Standard Through Shared Decision Making. *JAMA* 2016 ; 315 : 2063-2064.

Abstract

Medical Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Our Hospital:
Our Newly Opened Polycystic Kidney Disease Outpatient Department

Mayumi Tomita, Hiroyuki Ikeda, Tomoki Taniguchi, Ryo Kamimatsuse, Kojiro
Yamamoto, Ai Shimizu, Yuko Yanai, Tadashi Kamata and Noriyuki Iehara

Department of Nephrology, Kyoto City Hospital

In 2014, tolvaptan was first approved for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. We therefore opened our Polycystic Kidney Disease Outpatient Department in March 2015 and have received many referrals from other medical facilities and departments. In each case, we screened for any cerebral aneurysm, which is one of the major complications, and examined the indication of tolvaptan. Tolvaptan was introduced in 26 cases and the increase in kidney volume was prevented. In many cases, the deterioration of kidney function was also suppressed. For the convenience of some patients, we have collaborated with several local clinics and requested maintenance administration of tolvaptan and monthly blood tests from them. We will work on further medical cooperation to promote early diagnosis and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease.

(J Kyoto City Hosp 2020;40(2):118-121)

Key words: Autosomal dominant polycystic kidney disease, Inherited kidney disease, Tolvaptan, Polycystic Kidney Disease Outpatient Department, Medical cooperation