

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2996 号	氏名	森山 智文
審査担当者	主査	井川 掌	(印)
	副主査	安陸 尊恩	(印)
	副主査	西 昭徳	(印)
主論文題目： Effect of tolvaptan on renal involvement in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease according to different gene mutations (常染色体優性多発性嚢胞腎患者の腎障害に対するトルバプタンの遺伝子変異別効果)			

審査結果の要旨 (意見)

根本的治療のない ADPKD に対し、トルバプタンは病勢進行を抑制する薬剤として臨床的に極めて重要であるが、これまで明確に効果予測因子を示した報告は殆ど見当たらないのが現状である。今回の研究では原因遺伝子である PKD1/2 に注目し、その変異パターン別にトルバプタンの効果を解析した結果、遺伝子変異のパターンに関わらず重要な臨床指標である %TKV の抑制を認めた。現在国内での PKD 遺伝子診断は費用対効果の面からほとんど行われていないが、今回の研究結果はトルバプタンによる治療実施の観点からすると ADPKD の診断には必ずしも遺伝子診断を必要としない根拠となる。学位論文として相応しい研究であり、今後の長期観察により、さらに情報が得られることが予想され、研究の継続に期待したい。

論文要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、PKD1 や PKD2 等の遺伝子変異によって起こる遺伝性腎疾患である。トルバプタンは ADPKD に対して腎容積 (TKV) 縮小や腎機能障害進行を抑制するが、トルバプタンの効果を遺伝子変異別に評価した研究はなく、我々は遺伝子変異別にトルバプタン使用前後の TKV や eGFR の変化率を後ろ向きに検証した。当院腎臓内科外来に受診した 135 名の ADPKD 患者のうち、トルバプタン治療を行った 22 名を対象として、PKD1-truncated (PKD1-T)、PKD1-non truncated (PKD1-NT)、PKD2、mutation not found の 4 グループに分類した。TKV の変化率 (%TKV) と eGFR の変化率 (%eGFR) をトルバプタン内服前後 1 年で比較した。全体では %eGFR の有意な変化は認めなかったが ($p=0.139$)、%TKV は有意な縮小を認めた ($p<0.001$)。eGFR は PKD1-T と PKD1-NT では有意な変化は認めなかったが、PKD2 と mutation not found では有意に低下していた ($p=0.034$, $p=0.001$)。%TKV 変化率は全グループとも有意な %TKV の抑制効果を認めた 《(PKD1-T) $p=0.002$, (PKD1-NT) $p=0.006$, (PKD2) $p=0.009$, (mutation not found) $p=0.002$ 》。トルバプタンは遺伝子変異に関わらず、%TKV の抑制効果を認めた。本研究は ADPKD に対する 1 年間のトルバプタン治療において遺伝子変異に関わらず %TKV を抑制することを示した、初めての貴重な報告である。