

自體顯性多囊性腎臟病治療的最新趨勢

國立臺灣大學醫學院附設醫院北護分院 醫療部 趙家德 陳世宜 林森永

前言

自體顯性多囊性腎臟病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是最常見的單基因遺傳性腎臟病 (monogenic kidney disease)，也是造成全世界成年末期腎臟病 (end-stage kidney disease, ESRD) 第四名的原因¹，發生率約為1/400到1/1000之間²。目前已知，當多囊腎蛋白-1 (polycystin 1, PKD1) 和多囊腎蛋白-2 (polycystin 2, PKD2) 發生突變時，對血管加壓素敏感的 (vasopressin-sensitive) 遠端腎元和集尿管的腎小管上皮細胞會出現增生、提高促發炎激素 (proinflammatory cytokines) 分泌，造成囊泡生長，並破壞腎實質。自體顯性多囊性腎臟病會出現漸進性的腎臟囊泡 (renal cyst) 發展，因而導致腎臟疼痛、高血壓，最終出現腎臟衰竭，嚴重者可能需要洗腎或是進行腎臟移植^{1,3}。

在所有自體顯性多囊性腎臟病中，PKD1 基因突變 (約佔71-85%) 較PKD2基因突變 (約佔15%) 常見，但有6.8%的患者無法確認其致病基因位置。PKD2基因突變時的表現型、通常症狀較輕微且發病時間較晚，因此經常無法正確診斷。PKD1基因突變患者發病時間早，平均出現末期腎臟疾病 (ESRD) 的年齡為55歲，而PKD2基因突變者的平均年齡則為74歲。自體顯性多囊性腎臟病大多數是遺傳所造成，但仍有15%的患者是屬於偶發性的基因突變，沒有任何家族病史²。

自體顯性多囊性腎臟病的診斷與治療

影像檢查，如腎臟超音波，是自體顯性多囊性腎臟病第一優先的診斷方式。對於發生腰腹疼痛和有家族病史的患者來說，要正確診斷並不困難，因為在超音波影像上會發現兩側腎臟有許多囊泡，腎臟可能變得異常肥大或是在疾病初期呈現正常大小，另外囊泡也可能出現在肝臟、胰臟、及脾臟。然而，對於沒有家族病史的患者來說，正確診斷相對較困難，除了影像檢查之外，還要結合囊泡個數與年齡的相關性，以及其他臨床表徵才能確診；極少數的案例需要合併基因檢測²。

自體顯性多囊性腎臟病會造成腎臟衰竭的主要原因來自腎臟囊泡的不斷擴大，因此治療目標主要在延緩腎臟衰竭的病程發展，並且改善相關的疾病表現，如高血壓、腹部疼痛等。而延緩腎臟功能的惡化則是藉由阻斷囊泡上皮細胞增生和液體分泌以抑制囊泡生長²。其中，血管加壓素第二型受體 (vasopressin type 2 receptor, V2R) 拮抗劑可能是一項潛在有效的治療藥物，作用機轉如圖1所示。

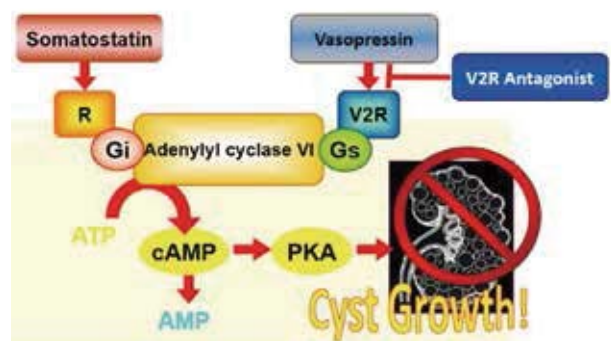


圖1 血管加壓素第二型受體拮抗劑作用機轉

血管加壓素-2 受體拮抗劑及其最新臨床研究

過去從動物實驗中發現，血管加壓素和其下游作用分子cAMP會促使腎臟囊泡細胞增生和囊泡內液體分泌；相反地、藉由增加水分攝取、或抑制血管加壓素第二型受體，則可以減少腎臟囊泡生長的速度，保護腎臟功能，延長大鼠的存活率³。tolvaptan是一種口服、選擇性的血管加壓素第二型受體拮抗劑，低劑量的劑型已被美國食品藥品管理局核准用來治療心衰竭、抗利尿激素分泌不當症候群(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 引起之高容積性或等容積性低血鈉症，也被歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 及加拿大衛生部 (Health Canada) 核准於治療等容積性低血鈉。目前，低劑量tolvaptan (15mg) 在台灣核准的適應症為治療心衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群引起之低血鈉症。然而，近年來越來越多的臨床研究發現，高劑量tolvaptan用於自體顯性多囊性腎臟病可能具有療效，一些國家也逐漸核准其使用於治療此一疾病。

2011年一項長達三年的開放性 (open-label) 臨床試驗中，63位自體顯性多囊性腎臟病患者在接受tolvaptan治療後，較歷史性對照組 (historical controls) 減緩了整體腎臟體積 (total kidney volume, TKV) 的增加(前者1.7% vs. 後者5.8%/每年, $p < 0.001$) 以及改善腎絲球過濾率 (eGFR) 降低的速度 (前者-0.71 vs. 後者-2.1ml/min/1.73m²/年, $p = 0.01$)⁴。儘管該研究具有許多限制，但其結果

仍讓人對於tolvaptan的療效充滿期待。在隨後的隨機分派臨床試驗結果也證實tolvaptan對於治療自體顯性多囊性腎臟病的確有其效果，以下將對於相關研究結果進行介紹。

TEMPO 3:4 研究¹

TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) 3:4研究是一個第三期(phase 3)、多中心(multicenter)、隨機分派、雙盲、安慰劑控制、平行設計的臨床試驗，研究時間長達三年。研究總計納入1445位年齡為18到50歲的自體顯性多囊性腎臟病患者，整體腎臟體積在750ml以上，且參與者之預估肌酸酐廓清率 (estimated creatinine clearance) 仍在60ml/min以上。受試者以2:1的比例隨機接受最高劑量tolvaptan (每日劑量60到120mg，一天兩次，共961位) 或是安慰劑 (共484位，其中一位在隨機分派後、治療開始前退出試驗) 治療，並追蹤其療效與安全性。主要的試驗終點 (primary end point) 為每年整體腎臟體積的變化，次要試驗終點 (secondary end point) 為出現臨床惡化 (包含腎功能惡化、腎臟疼痛、高血壓、蛋白尿) 的平均時間及腎功能的下降速度。

在三年的追蹤期中，兩組整體腎臟體積的增加，分別為tolvaptan組每年增加2.8% (95%信賴區間, 2.5% - 3.1%)，安慰劑組每年增加5.5% (95%信賴區間, 5.1% - 6.0%)。因此tolvaptan每年可以降低2.7%的腎臟體積 (95%信賴區間, -3.3% - -2.1%)，且腎臟生長速

率的幾何平均數比例為0.97（95%信賴區間，0.97 - 0.98; $p < 0.001$ ）（圖2）。事先規劃的次群體分析(subgroup analysis)顯示，tolvaptan在不同性別、年齡、不同基礎整體腎臟體積(TKV)、不同基礎肌酸酐廓清率的族群中，都具有治療效益。在次要試驗終點方面，從劑量增加結束到三年追蹤期結束間的腎功能變化，tolvaptan組的血清肌酸酐值倒數每年降低2.61 ml/mg，安慰劑組每年降低3.81ml/mg，顯示tolvaptan每年可以減少1.20 ml/min的腎功能下降（95%信賴區間，0.62 - 1.78 ml/mg; $p < 0.001$ ）（圖3）。次群體分析中也證實tolvaptan對於腎功能改善都具有療效，特別是對於35歲以上、高血壓或是整體腎臟體積大於1500ml的族群，具有統計學上的差異。

此外，在臨床惡化的表現上，tolvaptan相較於安慰劑，有較少的自體顯性多囊性腎臟病相關不良事件，分別為治療組每百人年44次 - 安慰劑組每百人年50次（風險比

0.87; 95%信賴區間，0.78 - 0.97; $p = 0.01$ ）。tolvaptan也會減少腎功能降低所導致的事件發生（風險比0.39; 95%信賴區間，0.26 - 0.57; $p < 0.001$ ），並且改善腎臟疼痛（風險比0.64; 95%信賴區間，0.47 - 0.89; $p = 0.007$ ）。

安全性研究方面，tolvaptan和安慰劑的不良反應發生率類似，分別為97.7%和97.1%。其中，tolvaptan發生利尿相關（aquaresis-related）不良反應的頻率較高（包含口渴、多尿、夜尿等），而安慰劑發生自體顯性多囊性腎臟病相關不良事件的機率較高（包含腎臟疼痛、血尿、泌尿道感染、背痛等）。Tolvaptan組中，有較高的比例發生肝臟酵素上升，停藥的比例也較安慰劑組高（治療組23.0 % vs. 安慰劑組13.8%），因利尿相關症狀與肝功能異常而停藥的比例分別為8.3%與1.2%。

REPRISE 研究³

REPRISE (Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of

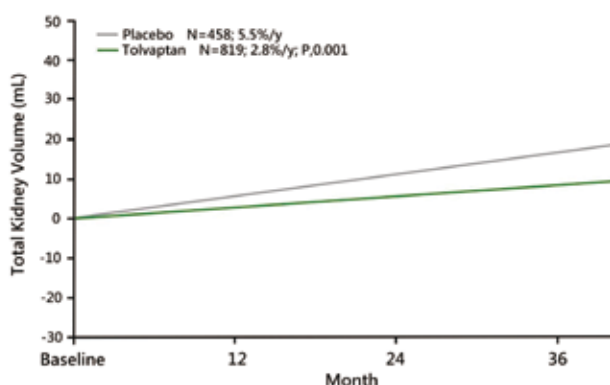


圖2 tolvaptan降低腎臟生長速率（圖片改編自參考文獻1）

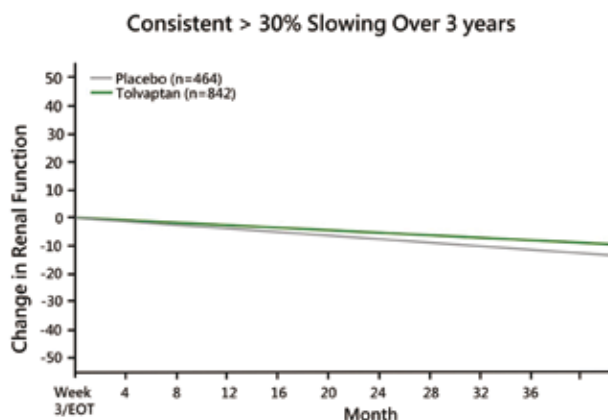


圖3 tolvaptan減緩腎功能下降速率（圖片改編自參考文獻1）

Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD) 研究是一個第三期、多中心、安慰劑控制、雙盲試驗，針對晚期自體顯性多囊性腎臟病（慢性腎臟病第2期至第4期）的病人進行研究，以確認tolvaptan的療效與安全性，並對於藥物造成的肝臟毒性反應做更密切的監測。在經過八週包含安慰劑和tolvaptan的隨機分派前期(run-in phase)後，總計有1370位晚期自體顯性多囊性腎臟病患者參與試驗，受試者年齡分別為：18-55歲預估腎絲球過濾率25 – 65 ml/min/1.73m²，以及56-65歲預估腎絲球過濾率為25 – 44 ml/min/1.73m²的族群，其中慢性腎臟病stage 2者佔4.7%，stage 3a者佔30.1%，stage 3b者佔45.2%，stage 4者佔19.5%；受試者依照1:1的比例隨機分派接受tolvaptan（每日劑量45 – 120mg，一天兩次，共683位）或是安慰劑（共687位）的治療，時間長達12個月。主要試驗終點為預估腎絲球過濾率的變化，並根據實際參與研究的時間進行調整，次要試驗終點為預估腎絲球過濾率的斜率變化，同時每個月評估治療的安全性。

研究結果顯示，一年後的預估腎絲球過濾率(eGFR)平均變化，tolvaptan組為-2.34 ± 0.24 ml/min/1.73m²（95%信賴區間，-2.81 - -1.87 ml/min/1.73m²），安慰劑組則為-3.61 ± 0.24 ml/min/1.73m²（95%信賴區間，-4.08 - -3.14 ml/min/1.73m²）。相較於安慰劑，tolvaptan可以明顯減緩預估腎絲球過濾率的下降（差異為每年1.27 ml/min/1.73m²；95%信賴區間，0.86 - 1.68 ml/min/1.73m²；p < 0.001

）。在次群體分析中，tolvaptan對於不同性別、不同基礎腎絲球過濾率、不同慢性腎臟疾病分級、不同地理位置的族群，都有顯著的治療效益，除了55歲以上非白人族群以及慢性腎臟病stage 3a的病人以外。次要試驗終點結果發現，一年後的預估腎絲球過濾率平均斜率變化，tolvaptan組為-3.16 ± 0.14 ml/min/1.73m²（95%信賴區間，-3.43 - -2.89 ml/min/1.73m²），安慰劑組為-4.17 ± 0.14 ml/min/1.73m²（95%信賴區間，-4.45 - -3.89 ml/min/1.73m²），兩者的差異為1.01 ml/min/1.73m²（95%信賴區間，0.62 - 1.40；p < 0.001），次群體分析則與主要試驗終點結果類似。

安全性方面，在雙盲的試驗期間，新發生或不良反應惡化的速率，在兩組間並無顯著差異（85.3% vs. 82.3%）。隨機分派後，tolvaptan組發生多尿、夜尿、口渴、嘴乾、下痢、疲倦等不良反應的比例較高，而安慰劑組發生周邊水腫、腎臟疼痛、泌尿道感染的比例較高。無論是tolvaptan或是安慰劑治療下，絕大多數的不良反應都是輕到中度的。此外，tolvaptan和安慰劑組發生肝臟不良反應的比例分別為10.9% vs. 5.3%，發生嚴重肝臟不良反應的比例則為4.6% vs. 0.6%。值得一提的是，在所有肝功能不良的案例中，肝臟酵素的上升都在中斷治療或停藥後回復正常值，沒有永久性的後遺症出現，也沒有膽紅素同時上升超過兩倍正常值上限的情形。

結論

從以上數個臨床研究結果可知，無論是早期或是晚期自體顯性多囊性腎臟病，tolvaptan都可以有效延緩腎功能的惡化和腎臟體積的增加，並減少腎臟疼痛和相關併發症的發生。而在隨後的多中心開放性延伸試驗TEMPO 4:4中，也證實了tolvaptan對於腎絲球過濾率有持續改善的效果，且不良反應發生率並未增加⁵。儘管目前台灣尚未通過核准tolvaptan用於自體顯性多囊性腎臟病的適應症，鄰近國家如日本已於2014年通過核准，而加拿大與歐洲則在隔年(2015年)通過核准，美國則於今年(2018年)四月也已核准上市，顯見各國對於tolvaptan在治療自體顯性多囊性腎臟病上的重視。目前還有許多開發中的新藥正在進行臨床研究，也期許未來更多臨床試驗結果和新藥開發，可以為自體顯性多囊性腎臟病患者帶來更好的治療選擇。

參考文獻

1. Vincente E. Torres, Arlene B. Chapman, Oliver Devuyst, et al: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-18.
2. www.uptodate.com : Patient education: Polycystic kidney disease, Apr 2018.
3. Vincente E. Torres, Arlene B. Chapman, Oliver Devuyst, et al: Tolvaptan in late-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1930-42.
4. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al: Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2499-507.
5. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al: Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1262. 🇩🇪

