

# 體染色體顯性多囊性腎臟病之簡介 與治療新進展

吳秉勳<sup>1</sup> 郭美娟<sup>1,2</sup> 陳鴻鈞<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

<sup>2</sup>高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

## 摘要

體染色體顯性多囊性腎臟病 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; ADPKD) 是最常見的腎臟遺傳性疾病，根據流行病學的研究，盛行率大約 1/400 到 1/1000。臨床上病人會出現腎臟囊泡擴大併發腎臟衰竭的情形，同時也可能合併高血壓、腎臟囊腫感染、出血、疼痛、腎結石、肝臟囊泡、顱內血管瘤等情形。多囊性腎臟病的診斷可藉由超音波、電腦斷層或核磁共振等影像學檢查，配合家族史而獲得確切的診斷。現階段治療仍著重在血壓的控制，預防腎功能的惡化與相關併發症的治療。由於多囊性腎臟病致病的病理機轉在基礎研究已有部份成果，因此有許多發展運用來治療囊泡形成的藥物正在進行臨床試驗。目前第三期的臨床試驗如下：Sirolimus 與 Everolimus 透過抑制 mTOR 進而減少細胞增生與囊泡的形成，在動物實驗治療效果佳但是臨床試驗治療效果不如預期。Somatostatin analogue 可透過結合受體減少 cAMP 形成，進一步減少細胞增生與囊泡的形成，在總腎臟體積方面治療組相較於對照組有較低的增大情形，但兩組腎臟功能未有差異，因此 Somatostatin analogue 有延緩腎臟囊泡生長的效果。另外 Tolvaptan 可透過結合 V2 receptor 進而抑制 cAMP 形成而達到療效，目前正繼續進行第三期的臨床試驗。除此之外，目前仍有許多藥物在動物實驗有療效，未來或許將繼續進行人體的臨床試驗，相信多囊性腎臟病未來的治療成果是可以令人期待的。

**關鍵詞：**體染色體顯性多囊性腎臟病 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; ADPKD)  
腎臟病 (Renal disease)  
腦部動脈瘤 (Intracranial aneurysm)  
血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotensin-converting-enzyme inhibitor)  
mTOR (mammalian Target of Rapamycin)  
Inhibitor (Sirolimus, Everolimus)  
Somatostatin analogues (Octreotide, Lanreotide)  
V2 receptor antagonist (Tolvaptan)

## 前言

自體顯性多囊性腎臟病(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)(以下簡稱多囊腎)是最常見的遺傳性腎臟疾病,根據流行病學的研究,大約每四百至一千個人中有一位人患有此病<sup>1-2</sup>,根據台灣健保資料庫1997到2006年的分析,有2.4%的病人因多囊腎的病因造成腎臟衰竭進入長期透析,而多囊腎造成末期腎臟疾病的發生率,每年每百萬人口男性為4.9人,女性為3.6人。多囊腎的病人大多在四十歲左右開始發病,男女罹患機會相同,以往又稱「成年型多囊性腎病變」。多囊腎的致病基因目前熟知的有兩型:第一類型PKD-1基因,位在第16對染色體短臂上(16p13.3),表現polycystic-1蛋白(4300個胺基酸),85%的病人是屬於第一類型<sup>3</sup>;第二類型則為PKD-2基因,位在第4對染色體長臂上(4q21),表現polycystic-2蛋白(968個胺基酸),15%的病人是屬於第二類型<sup>4-5</sup>。PKD-1基因突變患者平均54歲會達到末期腎臟疾病,較PKD-2基因突變患者的腎功能惡化快,約早10年進入長期透析<sup>6</sup>。polycystic-1蛋白與polycystic-2蛋白都是細胞膜表面的蛋白,兩者可形成功能性的複合體。polycystic-1蛋白在細胞間與細胞間質之間扮演重要的功能<sup>7</sup>,因此,突變會影響不正常分化進而產生多囊腎的臨床表徵<sup>8</sup>。polycystic-2蛋白則是鈣離子的通道,會影響細胞鈣離子的訊息傳遞<sup>9-10</sup>。多囊腎大多數是遺傳所造成的腎臟疾病,但是仍有少數是因為偶發的突變所導致的。囊泡形成機制主要為:(1)腎小管上皮細胞異常增生(2)上皮細胞液體分泌(3)細胞外基質異常。而目前主要影響多囊腎致病機轉有鈣離子、Adenosine-3', 5' monophosphate(cAMP)、mTOR分子(mammalian Target of Rapamycin)等影響到細胞的增生與液體分泌<sup>1,11-15</sup>。

## 自體顯性多囊性腎臟病臨床表徵與併發症

多囊腎臨床上主要特徵為腎臟囊泡的發生。除囊泡增大和增多外亦常伴有腎外囊泡,

特別見於肝臟;其他受到影響的器官還包括甲狀腺、胰、脾、卵巢、胃腸道及大血管等。臨床症狀最常見的是腰部鈍痛、酸痛或腹痛和血尿。其它症狀還包括可觸摸到的腎腫塊、膿尿、尿路結石(其中以尿酸結石最多,其次為草酸鈣結石)、慢性腎臟衰竭(腎功能開始衰退時,每年以4.4-5.9ml/min的速度降低<sup>16</sup>)、大腸憩室及其產生的併發症(如發炎、穿孔)等。腰痛或腹痛一般與囊泡體積有密切相關,但如有結石、感染或出血,均會加劇疼痛。病人可能合併高血壓、腎臟囊泡感染、腎結石、心臟瓣膜疾病(如僧帽瓣脫垂<sup>17-18</sup>)、腦部動脈瘤破裂腦出血等併發症<sup>12</sup>。多囊性腎病的患者,約3.2%~10%會發生腦部動脈瘤<sup>19-20</sup>,女性有較高的盛行率,特別是年紀大於50歲以上者<sup>20</sup>。動脈瘤之破裂與其大小,家族史及年紀與高血壓控制不良有關<sup>21</sup>,因此建議在高危險的族群做腦部動脈瘤的檢查,包含電腦斷層血管造影或是核磁共振血管造影<sup>19,22</sup>。病患若發現有未破裂的動脈瘤時,積極的控制血壓、戒菸、避免過度飲酒等是預防動脈瘤破裂的方法。若證實動脈瘤大於1公分,則考慮開刀。明顯的蛋白尿在多囊腎的病人是較少見的,只有27%的個案每日蛋白尿量大於300mg<sup>23</sup>。由於每日蛋白尿量大於2g是極少見的,因此如果有此現象需考慮可能有合併其他腎臟疾病所造成的影響。另外,有蛋白尿與微蛋白尿的多囊腎病人,其腎功能惡化的速度明顯較快<sup>24</sup>。

## 自體顯性多囊性腎臟病檢查與預後

多囊腎病患在罹病早期的腎囊泡很小,較少有明顯的臨床表現,因此診斷較為困難,須配合家族史、理學檢查、生化檢驗以及影像學檢查來著手。但由於90%以上病人有家族遺傳病史,因此家族成員中是否有多囊性腎病,在三十歲以後就可完全定案。由於腎臟超音波花費便宜且安全,因此是臨床診斷的第一優先選擇。目前超音波的診斷是以Ravine的診斷為基準<sup>25</sup>,Ravine診斷標準具有很好的特異性與陽性預測率,但是敏感性與陰性預測率則偏低。然而當有人可能成為腎臟捐贈者時,排除多囊

腎的診斷就顯得相當重要。所以後來的學者修改了診斷的條件，以達到較佳的多囊腎陰性預測率，就是目前重新修訂診斷條件的版本<sup>26</sup> (表一)。其診斷依據需要有家族病史及依年齡大小的腎臟囊泡數目來定義：(1)年齡小於30歲，單側或雙側腎臟大於2個囊泡，(2)年齡30到59歲，每一側的腎臟大於2個囊泡(3)年齡大於60歲，每一側的腎臟大於4個囊泡。但如果超音波的診斷無法確定囊泡有出血、膿瘍、腎結石及癌症可能性時，可考慮做電腦斷層攝影或核磁共振攝影檢查，甚至做基因檢測。由於電腦斷層攝影或核磁共振攝影有較高的敏感性，因此若腎臟只有小囊泡或是腎臟大小改變量不大時，便可以進一步的安排電腦斷層或核磁共振的檢查。至於腎功能惡化的高危險群則包含：診斷年齡越年輕(尤其三十歲以前)、診斷時已出現陣發性血尿或高血壓的患者、診斷時腎臟已明顯增大者，腎功能越有惡化的傾向；黑人比白人，男性比女性，PKD1基因比PKD2基因患者，也較容易有腎功能惡化的情形。腎功能越早惡化者，也愈容易發生高血壓，尿路感染

以及死亡。早期多囊腎且腎功能良好的病人，整體腎臟體積(Total kidney volume；以下簡稱TKV)與囊泡的數目會伴隨著腎功能的下降而增加。在CRISP (Consortium of Radiologic Imaging Studies to assess the Progression of Polycystic Kidney Disease)的研究中，241位腎絲球過濾率大於60ml/min的病患，每年用核磁共振追蹤檢查，一開始的TKV為1060ml，三年後平均增加增加5.3%或204ml。在一開始TKV大於1500ml的病人，每年腎絲球過濾率的下降高達 $4.3 \pm 8.1$ ml/min。因此，初始的TKV可以預測腎臟體積增大的速度與腎功能下降的速度<sup>27</sup>。同樣的在Swiss ADPKD研究中也證實腎臟功能的下降程度與TKV有相關<sup>28</sup>，最近的研究甚至更發現，校正身高後的TKV  $\geq 600$ cc/m也可以預測多囊腎病人腎衰竭的風險<sup>29</sup>。因此，TKV可以成為早期疾病活動度的預測因子，可以區別哪些病人會較容易進展到末期腎臟疾病。因為多囊腎病人正常剩餘的腎絲球可能會有代償性高腎絲球過濾率的產生，導致多囊腎早期腎臟功能下降較不明顯，因此腎絲球過濾率較不適合當作

表一：自體顯性多囊性腎臟病腎臟超音波診斷條件

年齡(年)	診斷條件	陽性預測率	陰性預測率
Original Ravine's PKD1 diagnostic criteria			
15-29	$\geq 2$ cysts, unilateral or bilateral	99.2	87.7
30-39	$\geq 2$ cysts in each kidney	100	87.5
40-59	$\geq 2$ cysts in each kidney	100	94.8
$\geq 60$	$\geq 4$ cysts in each kidney	100	100
Revised unified diagnostic criteria			
15-29	$\geq 3$ cysts, unilateral or bilateral	100	85.5
30-39	$\geq 3$ cysts, unilateral or bilateral	100	96.4
40-59	$\geq 2$ cysts in each kidney	100	94.8
$\geq 60$	$\geq 4$ cysts in each kidney	100	100
Revised criteria for exclusion of diagnosis			
15-29	$\geq 1$ cysts	96.6	90.8
30-39	$\geq 1$ cysts	94.0	98.3
40-59	$\geq 2$ cysts	96.7	100
$\geq 60$	$\geq 4$ cysts in each kidney	100	100

早期多囊腎治療的臨床研究的主要分析目標<sup>30</sup>。

## 自體顯性多囊性腎臟病治療原則

高血壓是多囊腎病人造成腎臟惡化、心血管風險與死亡<sup>24</sup>的一個重要因素。高血壓常於腎功能衰退前便已發生，一般認為與腎囊泡壓迫、影響腎臟血流及腎素系統(Renin-angiotensin-aldosterone system; RAA system)有關。過去研究也顯示，在有高血壓、腎功能正常的多囊腎病人與一般高血壓的病人相比，有較高的血中renin activity與aldosterone<sup>31</sup>。因此治療較常使用血管收縮素轉化酶抑制劑(Angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ACEI)或血管張力素II受體阻斷劑(Angiotensin II receptor blockers; ARB)藥物控制血壓。在慢性腎衰竭的前瞻性隨機對照研究證實，血管緊張素轉換酶抑制劑(ACEI)能延緩腎功能惡化，降低期腎功能不全患者發展至終末期腎病的危險性。然而過去的研究卻顯示，在多囊腎的病人使用ACEI卻無法延緩腎功能的惡化<sup>32</sup>。在Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)研究中，共有222位多囊腎的病人使用ACEI控制血壓但卻無法延緩腎功能的衰退<sup>33</sup>。在另外的研究中，使用Ramipril為對照安慰劑，治療64位多囊腎且慢性腎臟病的病人，結果顯示無法減少肌酸酐上升兩倍的時間<sup>34</sup>。在另一個72位多囊腎合併高血壓病人的隨機臨床試驗，雖然ACEI相較於鈣離子阻斷劑可以減少左心室肥厚的程度，但對於延緩腎功能的惡化卻沒有顯著的效果<sup>35</sup>。在綜合隨機臨床試驗的次族群分析也同樣發現，ACEI可以有效的下降尿蛋白量，但是同樣無法延緩腎功能的惡化<sup>36</sup>。在過去ACEI治療多囊腎病人的臨床研究，大多數是收案個數少，追蹤時間短，因此可能無法達到顯著的臨床效果，特別是在延緩腎功能下降的部份。目前有大型的第三期隨機雙盲臨床試驗-HALT-PKD正在進行。HALT-PKD研究主要是探討積極的阻斷RAA system，ACEI與ARB的治療(Lisinopril/telmisartan vs lisinopril/placebo and low vs standard BP target)，對於延緩腎功能下降的影響。另外，此研究的另一項目的則是想探究更積極的降低血壓控制對比於

標準的血壓控制，是否更能延緩多囊腎病人的腎臟功能衰退(表二)。雖然目前並無最佳的實證醫學證明降血壓藥物可延緩腎功能的下降，但是高血壓仍會造成心血管風險與死亡風險大增。因此，在多囊腎的病人給予藥物控制血壓確實可以減少死亡率<sup>38</sup>。這樣的好處與糖尿病合併慢性腎臟病的病人相同，因此仍然建議在多囊腎的病人給予降血壓的藥物去控制血壓。

在血脂部份，仍建議在多囊腎合併腎功能下降的高血脂病患需要積極治療。因為慢性腎臟衰竭目前認為是心血管的高危險族群，因此給予HMG-CoA reductase inhibitor在慢性腎臟病且高血脂的病人應該是合理的。過去的研究在事後分析發現，有些研究支持Statin可以延緩腎功能下降的速度<sup>39-42</sup>，有些則不支持<sup>43-45</sup>。目前並沒有證據支持使用Statins可以延緩多囊腎的病人進入末期腎臟疾病的時間。過去使用Simvastatin 40mg治療16位多囊腎的病人六個月，發現可以改善內皮細胞的功能。目前第三期大型的隨機雙盲臨床試驗正在進行，此研究使用Pravastatin在年輕的多囊腎病人，主要療效指標為TKV改變量，左心室質量指數(Left ventricular mass index)，微量白蛋白排泄率(Urine albumin excretion)，內皮依賴性血管擴張(Endothelial dependent vasodilation)<sup>46</sup>(表二)。

多囊腎的病人建議不要隨便服用藥物，特別是止痛藥物以及中藥，避免進一步造成腎臟的傷害。建議適當的運動但是應避免劇烈創傷性運動，因為要預防巨大腎臟因碰撞或擠壓而受傷。若因巨大囊泡引起之腰痛，可臥床休息、給予止痛藥，但應盡量避免阿斯匹靈(Aspirin)及非類固醇消炎止痛藥(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; NSAID)以避免出血；無效時，可施予囊泡減壓手術(decompression)，或用細針進行囊泡抽吸術(aspiration)加酒精注射硬化治療(sclerosing therapy)，或直接開刀手術(deroofing)。若出現肉眼可見血尿及腎內出血，則應臥床休息，對於嚴重的血尿，有時可以適時給予止血的藥物，如DDAVP，控制出血。如果仍持續且有生命威脅時，血管栓塞甚至腎臟摘除都是必須考慮的。泌尿道感染在多

表二：目前自體顯性多囊性腎臟病第二期、第三期臨床試驗

試驗名稱	治療藥物	實驗設計	病人收錄	病人數量	治療時間 (月)	主要終點 (Primary end point)	完成時間
HALT-PKD Study A (Phase 3)	Lisinopril (ACEI)/telmisartan (ARB) vs lisinopril/placebo and low vs stander BP target	多個醫學中心，隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 15 到 49 歲；GFR>60	548	48	核磁共振 TKV 改變量	研究中
HALT-PKD Study B (Phase 3)	Lisinopril/telmisartan vs lisinopril/placebo	多個醫學中心，隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 18 到 64 歲；GFR：25 到 60	470	Time to endpoint	50% 腎功能下降時間，ESRD 或死亡	研究中
Effect of Statin on Disease Progression (Phase 3)	Pravastatin	隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 8 到 21 歲；腎功能正常	100	36	TKV 改變量，LVMI*，urine albumin excretion，endothelial dependent vasodilatation	研究中
SUSSE ADPKD (Phase 3)	Sirolimus	單個醫學中心，隨機單盲，安慰劑對照	年齡 18 到 40 歲；GFR>70	100	18	核磁共振 TKV 改變量	2010 年六月
SIRENA study (Phase 2)	Sirolimus	單個醫學中心，交叉	年齡 18 到 80 歲；GFR>40	16	6	電腦斷層 TKV 改變量	2009 年 12 月
Everolimus in ADPKD (Phase 3)	Everolimus	多個醫學中心，隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 18 到 65 歲；GFR>60	400	24	核磁共振 TKV 改變量	2009 年 12 月
TEMPO 2/4 Trial (Phase 2)	Tolvaptan	多個醫學中心	年齡 >18 歲	48	48	長期安全性 (次要終點：TKV 改變量)	2008 年
TEMPO 3/4 Trial (Phase 3)	Tolvaptan	多個醫學中心，隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 18 到 40 歲；GFR>60 TKV>750ml	1500	36	核磁共振 TKV 改變量	研究中
TEMPO 4/4 Trial (Phase 3 extension)	Tolvaptan	非隨機	有參加第一期，第二期，第三期臨床試驗的病人	1500	36	TKV 改變量	研究中
Octreotide in ADPKD (Phase 3)	Octreotide	單個醫學中心，隨機單盲，安慰劑對照	年齡 18 到 75 歲；GFR>40	66	36	核磁共振 TKV 改變量	研究中
ALADIN 2 trial : Octreotide in ADPKD and Moderate To Severe Renal Insufficiency (Phase 3)	Octreotide	隨機單盲，安慰劑對照	年齡 18 到 75 歲；GFR：15 到 40	80	36	電腦斷層 TKV 改變量，腎功能下降速度	研究中
Octreotide in severe PLD* (Phase 2-3)	Octreotide	隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 >18；LV > 4000ml 或有症狀的 PLD	42	12	核磁共振 TLV* 改變量 (次要終點：TKV 改變量)	研究中
LOCKCYST Trial : Lanreotide in PLD* (Phase 2-3)	Lanreotide	隨機雙盲，安慰劑對照	年齡 >18；>20 liver cysts	54	6	電腦斷層 TLV* 改變量 (次要終點：TKV 改變量)	研究中
RESOLVE trial : Lanreotide in ADPKD (Phase 2)	Lanreotide	單個醫學中心臨床試驗	年齡 18 到 70 歲；GFR>30	43	6	電腦斷層 TLV* 改變量 (次要終點：TKV 改變量)	研究中

註：LVMI = left ventricle mass index, PLD = polycystic liver disease, TLV = total liver volume.

囊腎病人頗為常見，症狀和一般泌尿道感染相似，但必須注意無菌性膿尿(sterile pyuria)也很常見。當有上泌尿道感染症狀時(如腰痛合併發燒、白血球上升或發炎指數上升)，如需要抗生素治療，建議投予親脂性、穿透囊泡能力較佳的抗生素，如Quinolone (Ciprofloxacin or Levofloxacin)，磺胺劑等。多囊腎的病人與一般末期腎病不同的是，患者發生嚴重貧血的機率較小。當惡化至尿毒症時，病人一樣可接受透析治療或腎臟移植。在透析方面，除腹膜透析的透析液，會加重病人腹漲外，透析情形與一般尿毒症病人差不多。而腎臟移植並不一定要割除原有的腎臟，除非有復發性尿路感染、難治的疼痛、腎腫瘤、持續性血尿、腎結石、膿尿或壓迫到下腔靜脈等情形。

## 自體顯性多囊性腎臟病治療新進展

已下介紹抑制囊泡生長機轉，及可用來治療多囊腎的新藥，主要包括目前進入或已經完成第三期臨床試驗的藥物，例如mTOR (mammalian Target of Rapamycin) inhibitor (Sirolimus, Everolimus), Somatostatin analogues (Octreotide, Lanreotide), V2 receptor antagonist (Tolvaptan)等。

### mTOR(mammalian Target of Rapamycin) inhibitor (Sirolimus, Everolimus)

Rapamycin (mTOR的抑制物)現已廣泛用於移植病人術後排斥及預防心血管支架再狹窄的用途上。從過去多囊腎動物實驗發現，mTOR inhibitor-Sirolimus與Everolimus，可透過抑制mTOR進而減少細胞增生與囊泡的形成而達到很好的治療效果<sup>47-49</sup>。臨床上使用mTOR inhibitor在多囊腎病人腎臟移植後的回溯研究也同樣發現，使用Rapamycin (Sirolimus)治療的腎臟移植病人相對於沒有使用這類型藥物者，可觀察到肝臟與腎臟囊泡體積減小<sup>50</sup>。然而，臨床試驗的結果卻令人失望，在SIRENA研究，21位腎功能(eGFR)大於40ml/min的病人，隨機分組接受Sirolimus或傳統治療六個月，TKV與腎功能下降在兩組間沒有差別<sup>51</sup>。接下來的兩個大

型第三期的臨床試驗也無法看到拉長治療時間的好處<sup>52-53</sup>。在SUSSE ADPKD研究，共有100位早期多囊腎的病人(eGFR>70 ml/min)，隨機分配Sirolimus或安慰劑治療18個月，無法看到兩組TKV(Sirolimus組腎臟體積平均增加99cm<sup>3</sup>，控制組則增加97cm<sup>3</sup>)或eGFR的差異，而腸胃道的副作用在Sirolimus治療組較高，且也有較高的尿液白蛋白<sup>53</sup>(表二)。另一個Everolimus兩年的大型臨床試驗，共有433位多囊腎病患(eGFR 20-89 ml/min)，隨機分配Everolimus或安慰劑治療，結果發現在Everolimus治療組相較於對照組，第一年增加的TKV較小(102 vs 157ml)，但是第二年兩組就沒有差別。至於腎功能的下降在Everolimus治療組較對照組略快(-8.9 vs -7.7ml/min)，雖然未達統計學上的差異，但是結果發現TKV的改變與腎功能下降的相關性之間產生差異。有可能的解釋是因為在腎臟功能較差時，影響腎功能繼續衰退的主要因素是間質纖維化，而非囊泡增大的因素。此外，Everolimus治療組有較多副作用而造成病人退出臨床試驗<sup>52</sup>(表二)。另外，有其他學者提出另外的看法，認為在慢性腎臟病的病人抑制mTOR，可能會影響到細胞為了維持腎臟功能而產生的代償肥大<sup>54</sup>。因此相較於多囊腎動物實驗的結果，mTOR inhibitor似乎無法在人體看到同樣的療效。

### Somatostatin analogues (Octreotide, Lanreotide)

Somatostatin可透過結合其受體抑制cAMP形成，而減少細胞增生與囊腫的形成。因此，對於多囊性腎臟病與多囊性肝臟病皆有療效。在長效型Somatostatin analogue藥物Octreotide的隨機雙盲安慰劑對照組的臨床試驗，Octreotide治療組相較於對照組，一年的治療明顯減少liver volume (-4.95 vs +0.92%)。同樣的，TKV在治療組也明顯的減少(+0.25 vs +8.6%)，皆達統計學上的差異。然而腎功能的下降在兩組並未有差異(-5.1 vs -7.2%)，且無明顯嚴重的副作用<sup>55</sup>。因此，Octreotides有延緩腎臟囊腫擴大的效果。在另一個相類似的臨床試驗，Lanreotide

治療6個月相較於安慰劑組，明顯的減少 liver volume(-2.9 vs +1.6%)，TKV在治療組也明顯的減少(-1.5 vs +3.4%)<sup>56</sup>。因此，Somatostatin analogues 是安全有效的藥物，能延緩肝臟囊泡與腎臟囊泡的增長，然而對於是否可以進一步延緩腎臟功能的下降，仍需要更長期追蹤的臨床試驗。目前有 Octreotide 的第三期臨床試驗 ALADIN trial 與 ALADIN2 trial，與 Lanreotide 的第三期臨床試驗 LOCKCYST Trial 正在進行(表二)。

## V2 receptor antagonist (Tolvaptan)

Tolvaptan 是一個口服、選擇性的抗利尿激素 (Vasopressin) V2 受體拮抗劑。目前美國 FDA 認證可用來治療抗利尿激素分泌不當症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH) 引起之低血鈉症。在加拿大、澳洲、英國等國家則用來治療低血鈉的病患。在臨床試驗部分主要是用來嘗試於治療心衰竭<sup>57</sup> 與肝硬化<sup>58</sup> 的患者，其安全性尚可接受<sup>59</sup>。由於 Arginine vasopressin (AVP) 會作用在遠端腎元與尿管的 V2 receptor，使細胞內 cAMP 上升而刺激細胞增生與囊泡的形成<sup>2</sup>。V2 receptor antagonist 則透過結合並抑制 V2 receptor 進而減少 cAMP 的產生，在動物實驗有很好的療效<sup>60-61</sup>。Tolvaptan 目前正在進行第三期的臨床試驗 -Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic Kidney Disease and Its Outcome (TEMPO 3/4 Trial)<sup>62</sup> (表二)。第二期的臨床試驗 (TEMPO 2/4 Trial) 三年的治療追蹤結果發現，使用 Tolvaptan 治療對比於控制組，可以減緩囊泡的生長，減少腎功能的惡化，而 TKV 的改變量與腎功能下降的斜率呈統計學上的負相關，副作用的情況也是相同<sup>63</sup>。因此，似乎 Tolvaptan 在多囊腎的治療上有令人期待的療效。除 V2 receptor antagonist 藥物治療外，增加水分攝取可以抑制血液中 Vasopressin 的濃度，或許可以抑制囊泡的增長進而治療多囊腎<sup>64-65</sup>。所以在多囊腎的病人，若長期的喝水量增加(每日至少3公升)，增加尿量達每天3.1升且減少尿液的滲透壓到每升270 mOsm，似乎可藉此以減緩囊

泡的生長，減少腎功能的惡化。因此多囊腎的病人可以考慮增加喝水量一天約2.5到4升<sup>65</sup>。雖然大量喝水或許對多囊腎的病人有益處但是可能會增加低血鈉的風險，且仍缺乏臨床試驗的證據。但目前有臨床試驗針對此項假設正在進行研究 (Efficacy Study of Water Drinking on PKD Progression)。初步顯示，與 Tolvaptan 治療相比較，雖然兩者都能下降 cAMP，不同的是 Tolvaptan 會增加血液中的滲透壓與 AVP，而大量喝水則會下降血液中的滲透壓與 AVP，另外，Tolvaptan 會出現口渴的副作用，因此病人仍需要適當的補充水分。

## 發展中的藥物

有許多藥物在多囊腎動物實驗看到療效，目前正繼續進行第二期臨床試驗，包括：Triptolide<sup>66-67</sup> (polycystin 2 mimic；增加細胞鈣離子釋放)，Bosutinib<sup>68</sup> (Src kinase inhibitor)。此外，目前仍有相當多的藥物證實有多囊腎的動物有療效，其中不乏有相當多的藥物目前已經在臨床上使用治療其他疾病，如：Pioglitazone<sup>69-70</sup> (PPAR $\gamma$  agonist)、Etanercept<sup>71</sup> (TNF- $\alpha$  inhibitor)、Metformin<sup>72</sup> (AMP-activated protein kinase)、Methylprednisolone<sup>73</sup> 等。雖然這些藥物在動物實驗可以看見其療效，但是仍然需要臨床試驗去證明在人體也同樣的有治療效果。

## 結論

多囊腎造成腎臟衰竭的主要原因是因為囊泡的形成與擴大而影響到正常的腎臟組織。因此藉由阻斷囊泡上皮細胞增生與液體分泌來抑制囊泡的生長是目前多囊性腎臟病治療的主要策略。雖然過去幾十年來有很多重要的藥物被發現，也有很多在動物實驗治療都有不錯的效果，但是臨床試驗治療效果卻不佳，或只能延緩或減少 TKV 的增加，但卻無法延緩腎臟功能的下降速度。或許未來還需要更多更長期的臨床試驗觀察來證實其療效。但可預期的是，多囊腎在未來應該是可以成爲一個良好控制、甚至治癒的疾病。

## 參考文獻

- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-301.
- Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76: 149-68.
- Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995; 81: 289-98.
- Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-42.
- Zhou J. Polycystins and primary cilia: primers for cell cycle progression. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 83-113.
- Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103-7.
- Ibraghimov-Beskrovnaya O, Dackowski WR, Foggensteiner L, et al. Polycystin: in vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 6397-402.
- Carone FA, Nakamura S, Bacallao R, Nelson WJ, Khokha M, Kanwar YS. Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1995; 47: 861-8.
- Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; 67: 1234-47.
- Hanaoka K, Qian F, Boletta A, et al. Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature* 2000; 408: 990-4.
- Chang MY, Ong AC. Mechanism-based therapeutics for autosomal dominant polycystic kidney disease: recent progress and future prospects. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c25-34.
- Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151-64.
- Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 99-106.
- Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 40-55.
- Bastos AP, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44: 606-17.
- Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037-47.
- Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 907-12.
- Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1208-16.
- Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 916-20.
- Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626-36.
- Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 88-95.
- Huston J, 3rd, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1871-7.
- Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1349-54.
- Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41: 1311-9.
- Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-7.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205-12.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-30.
- Kistler AD, Poster D, Krauer F, et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009; 75: 235-41.
- Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 479-86.
- Wuthrich RP, Serra AL, Kistler AD. Autosomal dominant polycystic kidney disease: new treatment options and how to test their efficacy. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 380-7.
- Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091-6.
- van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R, van Es LA, Westendorp RG. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2314-20.
- Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am*



- Soc Nephrol 1999; 10: 2426-39.
34. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
  35. Schrier R, McFann K, Johnson A, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1733-9.
  36. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 265-71.
  37. Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, et al. Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. *Kidney Int* 2012; 81: 577-85.
  38. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 856-62.
  39. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104.
  40. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-13.
  41. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131-9.
  42. Campese VM, Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1100-3.
  43. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3106-14.
  44. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD007784.
  45. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
  46. Cadnapaphornchai MA, George DM, Masoumi A, McFann K, Strain JD, Schrier RW. Effect of statin therapy on disease progression in pediatric ADPKD: design and baseline characteristics of participants. *Contemp Clin Trials* 2011; 32: 437-45.
  47. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5466-71.
  48. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 598-604.
  49. Shillingford JM, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 489-97.
  50. Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 631-8.
  51. Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1031-40.
  52. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 830-40.
  53. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 820-9.
  54. Watnick T, Germino GG. mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 879-81.
  55. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1052-61.
  56. van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137: 1661-8.
  57. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-112.
  58. Cardenas A, Gines P, Marotta P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: 571-8.
  59. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-12.
  60. Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-6.
  61. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 102-8.
  62. Torres VE, Meijer E, Bae KT, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 692-9.
  63. 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.
  64. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 693-7.

65. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1140-50.
66. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Igarashi P, Somlo S, Crews CM. Triptolide reduces cystogenesis in a model of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1659-62.
67. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Chahboune H, Hyder F, Crews CM. Triptolide reduces cyst formation in a neonatal to adult transition Pkd1 model of ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2187-94.
68. Sweeney WE, Jr., von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1331-41.
69. Raphael KL, Strait KA, Stricklett PK, et al. Effect of pioglitazone on survival and renal function in a mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 30: 468-73.
70. Blazer-Yost BL, Haydon J, Eggleston-Gulyas T, et al. Pioglitazone Attenuates Cystic Burden in the PCK Rodent Model of Polycystic Kidney Disease. *PPAR Res* 2010; 2010: 274376.
71. Li X, Magenheimer BS, Xia S, et al. A tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2008; 14: 863-8.
72. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 2462-7.
73. Gattone VH, 2nd, Cowley BD, Jr., Barash BD, et al. Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 302-13.

## Introduction of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Update Treatment

Ping-Hsun Wu<sup>1</sup>, Mei-Chuan Kuo<sup>1,2</sup>, and Hung-Chun Chen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University;*

<sup>2</sup>*Faculty of Renal Care, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common of the inherited renal cystic disease. Estimated prevalence is between one in 400 and one in 1000. In ADPKD these manifestations include cysts in liver, chronic kidney disease, hypertension, renal cysts infection, bleeding, pain, renal stones, and intracranial aneurysm. The diagnosis of ADPKD in an individual with a positive family history relies on imaging testing; include sonography, CT, or MRI. Current treatment is directed towards controlling blood pressure, preventing renal function decline, reducing morbidity and mortality due to complications of the disease. The pathogenesis of ADPKD is well-known on basic research, so several compounds shown to be effective in preclinical models have already undergone clinical trials. This article we provide a review the promising novel therapeutic agents in ADPKD. Inhibit progression of ADPKD and other renal cystic conditions may be available in the near future. (*J Intern Med Taiwan* 2012; 23: 235-244)