

「肝臓内科レター第47号」発行にあたって

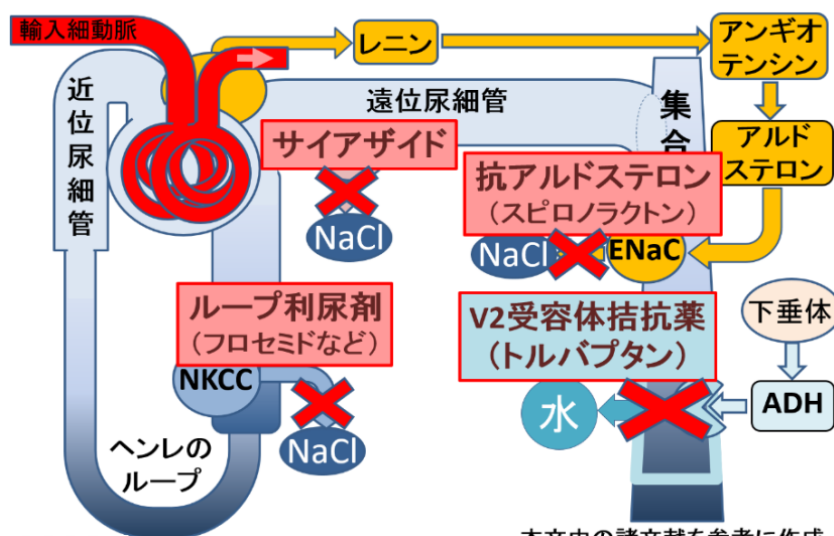
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

日々気温がさがって冬の気配が強くなってきました。先生方には平素より大変お世話になっております。今回は、新しい利尿剤トルバプタンについて述べたいと思います。

<従来の利尿剤 ループ利尿薬・抗アルドステロン薬・サイアザイド>

尿量を増やすには、①糸球体濾過量 GFR を増加させる、②尿細管の再吸収を抑制する、の2つしかありません（月刊循環器 Circulation 2:6-15, 2012）。GFR を増やす薬は、心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）とドパミンで、肝硬変の腹水に対して通常使用することはないので②の薬に頼ることになります。

主な利尿剤の作用部位



本文中の諸文献を参考に作成

従来の利尿剤は全て、尿細管でのナトリウムの再吸収を抑え、副次的に水の再吸収を抑える「ナトリウム利尿剤」であり、問題点として、①利尿剤抵抗性、②腎機能低下、③低ナトリウム血症、の3つがあります。

利尿剤抵抗性の原因は、投与によってレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系を亢進させてしまうことが第一です。また、ループ利尿薬はアルブミンと結合して近位尿細管に到達してから尿細管腔に取り込まれ、ヘンレのループ上行脚で作用するため、低アルブミン血症では効きにくいことも挙げられます。加えて「ナトリウム利尿剤」である

ことと、レニン・アンギオテンシン系の亢進からバゾプレッシンが上昇することから、低ナトリウム血症を生じやすくなります（日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2015）。さらに、ループ利尿薬投与後の腎血流低下に対応して、輸出細動脈が収縮し糸球体濾過量 GFR を維持しようとしませんが、腎髄質は輸出細動脈から血流を受けているので、この収縮で髄質が虚血になり尿細管障害（間質性腎炎）をおこす可能性があります（心臓 46:1207-1212:2014、肝臓 58:78-84:2017）。

<新規の水利尿剤 トルバプタン>

体内の塩分濃度上昇を視床下部が感知し、抗利尿ホルモン（バゾプレッシン）が下垂体から分泌されると、集合管では V2 受容体（V1 受容体は脳・心筋・平滑筋などに分布しストレス反応や血圧調節、情動にも関わる）と結合します。この結果、集合管の細胞内部でアクアポリン 2 という水を通す管（水チャンネル）が動員されて集合管内腔側に移動して開口し、腎髄質内の高浸透圧に引かれて水が集合管から腎髄質側に流れ込んで再吸収されるしくみになっており、水道の蛇口の栓のように尿量を調節しています。疾病などによりバゾプレッシン（ADH）が増えすぎると SIADH で、水を再吸収しすぎて低 Na 血症になり、逆にバゾプレッシンが少ないと希釈尿が多

量に排泄される尿崩症になります。トルバプタンは、バゾプレッシンの V2 受容体への結合を阻害して、いわば服用で調節できる尿崩症を作ろうとする薬剤なのです。

従来の利尿剤とトルバプタンの違いは、生理食塩水を点滴した場合と 5%ブドウ糖液を点滴した場合の違いの逆、と説明されます（肝臓 58:85-90:2017）。生理食塩水の点滴は細胞外液を増やすのみですが、5%ブドウ糖液で点滴された水は細胞内まで分布します。

トルバプタンは、水だけを排泄するので、まず血液と細胞外液の浸透圧が上昇します（例えば Na が 130mEq/L から 135mEq/L に、浸透圧だと 260 から 275mOsm/kg などに上昇する）。細胞内と細胞外の浸透圧は同じになろうとするので、水が細胞内から細胞外に引き出されます。この、水だけを排泄して細胞外液の浸透圧を上げることで、細胞内からも水を引いてくるところが従来の利尿剤との大きな差です。利尿後に細胞内から血管内にある程度水の補充があるので、フロセミドのように、血管内から勢いよく塩と水を出した挙句に腎前性因子が悪化して腎機能が低下する、ということが起きにくいわけです。

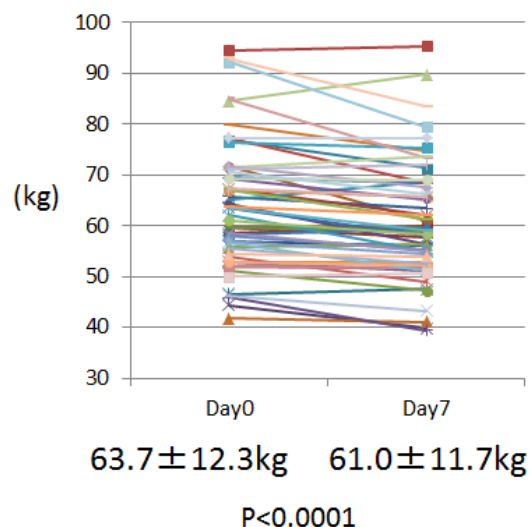
トルバプタンは、フロセミドと比べてレニン・アンギオテンシン系などに影響を与えず（Cardiovasc Drug Rev 25:1-13:2007）、心不全患者への投与で腎血流量や GFR を下げず（Am J Physiol Renal Physiol 290:273-278:2006）、心不全、肝硬変、SIADH 患者で低 Na 血症を改善することが確認されました（NEJM 355:2099-2112:2006）。従来の利尿剤の問題点を解決できる可能性を示したことから、その後の臨床試験を経て、2010 年に心不全に対して 15mg が保険適応となり、2013 年に肝硬変に対して 7.5mg が保険適応になりました。

＜実臨床でのトルバプタン – 飯塚病院での使用例のまとめ＞

トルバプタン導入症例の概要（2011.7月-2015.3月）

項目	
男性:女性	35:21
平均年齢(平均値±標準偏差)	69.7±10.7
Child-Pugh Score (中央値)	11 [7-15]
肝癌 有:無	33: 23
体重(平均値±標準偏差、Kg)	63.7±12.3
Alb (中央値、g/dL)	2.5 [1.4-3.7]
Cr (中央値、mg/dL)	1.0 [0.4-3.0]
eGFR (平均値±標準偏差、ml/min)	57.5±23.6
Na (中央値、mEq/L)	135 [115-146]
フロセミド投与量(中央値、mg)	20 [0-80]
トルバプタン初期投与量	6 : 38 : 12
	3.75mg : 7.5mg : 15mg

投与7日間の体重変化



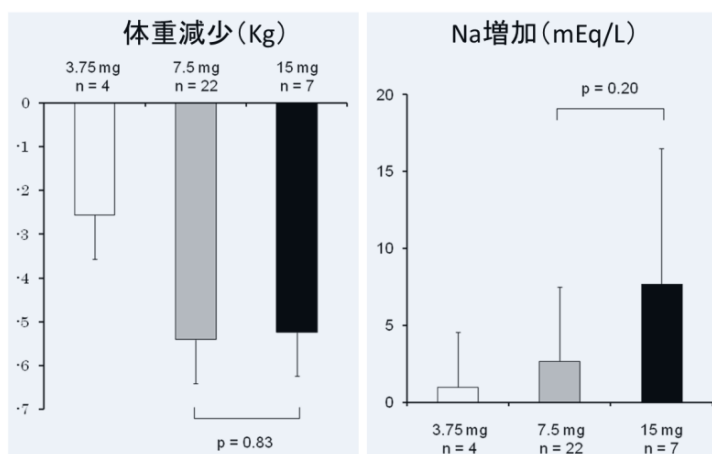
治験などでの 2013 年の保険適応前の投与例もあるため、2011 年 7 月から 2015 年 3 月までに非代償性肝硬変に伴う体液貯留に対して、飯塚病院でトルバプタン（サムスカ®）を使用した 56 例につき、投与前と 7 日後で各種項目を評価し、7 日後に体重が 2%以上減少した症例を奏功例として、奏功例と非奏功例の臨床条件を比較しました。なお、トルバプタンの投与量は心不全に対しては 15mg まで認められていますが、肝硬変に対する 7.5mg までとなっています。今回の報告での 15mg を投与した症例は、治験などで保険適応前に投与されたものです。

有害事象

肝性脳症増悪	4例
高Na血症	1例 投与中止
腎機能悪化	1例 投与中止

全例での治療前と 7 日後の比較で有意に体重低下を認め、平均体重減少量は 2.8 ± 3.7kg でした。有害事象は 6 例（10.7%）に見られ、うち肝性脳症が 4 例で、投与中止となったのは、高 Na 血症 1 例と腎機能悪化 1 例でした（左表）。

奏功例における初期投与量による効果の比較



トルバプタン奏功例と無効例の臨床条件の比較

	有効 (n=33)	無効 (n=23)	P値
年齢	70.5±11.0	68.3±10.4	0.537
肝癌合併率	45.5%	78.3%	0.012*
Child-Pugh score	11 [7-15]	11 [7-15]	0.303
アルブミン (g/dL)	2.4 [1.4-3.7]	2.7 [2.0-3.6]	0.018*
BUN (mg/dL)	14 [6-66]	14 [10-86]	0.079
Cr (mg/dL)	0.9 [0.4-1.9]	1.2 [0.5-3.0]	0.058
eGFR (ml/min/1.73m ²)	59.6 [22.8-119.0]	43.9 [12.4-107.4]	0.027*
Na (mEq/L)	135 [115-142]	135 [118-146]	0.688

年齢は平均±標準偏差、他は中央値[最小値-最大値]で記載 *p < 0.05

奏功例において、初期投与量による効果を比較すると、3.75mg でも奏功し、平均体重減少量は 2.6±0.6kg でした。

7.5mg と 15mg を比較すると、体重減少効果に差はなく (5.4±2.9kg vs 5.2±2.9kg)、血清 Na 値の上昇が 15mg 群で高い傾向が見られました (左図)。

奏効率は 33/56 例 (58.9%) で、治療効果と関連する因子について、奏功例と非奏功例で比較すると、eGFR が維持されている症例で奏効率が高く、また、肝癌合併例で奏効率が低下していました。奏功例での血清アルブミン値は非奏功例よりむしろ低く、Child-Pugh score も両群で差はありませんでした (左下表)。

このように、トルバプタンの効果は、eGFR が維持されている症例、肝癌合併のない症例で奏効率が高く、肝機能が悪く低アルブミンの症例でも有効、という結果でした。この研究は、九州大学病態制御内科の先生方に解析を加えてもらい、昨年論文化できました (WJG 23:5379-5385:2017)。肝癌合併例の奏効率が低いのは、フロセミド投与量 40mg 以上の症例で顕著で、われわれの肝癌合併例と非合併例との間で、腫瘍の門脈浸潤による門脈圧亢進の影響など、腹水貯留機序に差異があったのではないかと、という考察になりました。

トルバプタンが、低アルブミンでも奏功すること、腎機能が良い症例で効果を発揮しやすいことなどは、第三相臨床試験の結果と同様で、腎機能保護を重視する観点から比較的早期にトルバプタンを導入することが、腎機能の悪化を遅らせ予後の改善につながると考えられます (肝臓 58;72-77:2017)。ループ利尿薬の投与量が多くて長期になると、腎髄質の浸透圧が下がってしまい、トルバプタンの恩恵が受けられなくなる可能性が高くなります (Fluid Management Renaissance 4(Suppl);37-46:2014)。2016 年の日本肝臓学会の慢性肝炎・肝硬変診療ガイドでは、「トルバプタンの投与開始はスピロノラクトン 50mg およびループ利尿薬 20mg 投与しても肝性浮腫の改善がない場合に 3.75mg より開始し、効果がない場合は 7.5mg/日まで増加する」と具体的に早期導入を推奨する内容になっており、現在のわれわれの使用法も概ねこの推奨に沿った内容になっています。

このように利点が多いトルバプタン (サムスカ®) ですが、短所としては、導入に入院が必要なことと、7.5mg 1錠が 1277.3 円という高い薬価の 2 点が挙げられます。

さて次号では、肝硬変の重要な合併症である食道・胃静脈瘤治療について、飯塚病院消化器内科の久保川賢先生に寄稿していただくことになっています。

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30