

# 厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業） 分担研究報告書

当院におけるトルバプタン投与症例の検討

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

**研究要旨** トルバプタンは、バゾプレシンV2-受容体拮抗剤で、2013年10月に「肝硬変における体液貯留」にも保険適応となった新しい利尿薬である。今回腹水を有する肝硬変13例に対してトルバプタンの投与を行い、その治療効果について検討した。病状の進行している3例で、尿量の増加が得られなかった。トルバプタン投与開始1週間後の体重が2kg以上減少した有効例は6例（46%）であった。有害事象については、肝機能、腎機能の増悪例はなく口渇、ふらつき、顕性脳症を伴わない高アンモニア血症など比較的軽度であった。トルバプタンは、肝硬変による難治性腹水に対する新たな治療選択肢となるものと思われる。

## 研究協力者

塩原 康正 横浜医療センター消化器内科  
野登はるか 横浜医療センター消化器内科  
鈴木 大輔 横浜医療センター消化器内科  
松島 昭三 横浜医療センター消化器内科

## A．研究目的

トルバプタンはバゾプレシンV2-受容体拮抗剤で、電解質排泄の増加を伴わず、過剰な水のみを排泄する水利尿薬である。

2010年10月心不全に対する治療薬として発売され、2013年9月「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」が効能・効果に追加された。難治性腹水症例治療の一選択肢として期待されている薬剤であるが、どのような症例に投与したらよいのか、明確な結論は得られていない。今回少数例ではあるが、当院でトルバプタン投与を行った症例について、その治療効果などを検討した。

## B．研究方法

対象は2010年10月～2013年12月までトルバプタンの投与を行った腹水を有する肝

硬変13例。年齢は38～81歳（平均年齢66.4歳）男性5例、女性8例。肝硬変の成因はHCV 8例、アルコール3例、原発性胆汁性肝硬変1例、成因不明1例である。

Child-Pugh Bが6例 Cが7例、肝細胞癌合併は4例で、うち2例は門脈腫瘍栓を有するstageIVAの進行例である。食道胃静脈瘤合併例は10例（うち5例は治療があり）、非合併例 3例。入院からトルバプタン投与までの期間は、3日～49日（平均18.4日）。トルバプタンの投与開始量は3.75mg 2例（高齢のため減量）、7.5mg 5例、15mg 6例であった。

治療効果判定については、ベースライン（トルバプタン投与前3日間の平均尿量）から、投与後3日間の平均尿量の増加率が、50%以上の症例をresponder、50%未満の症例をnon-responderとした。non-responderについては、主治医の判断により短期間でトルバプタン投与を中止した。

また、トルバプタン7日間投与後の体重が投与直前より2kg以上減少した症例を有効例、体重減少が2kg未満の症例を無効例とした。

## C . 研究結果

トルバプタン開始後の尿量の変化は、responderが10例（症例1～10）、non-responderが3例（症例11～13）であった。responderの平均尿量は、ベースライン911.0 ± 346.0ml、トルバプタン開始後3日間で2162.0 ± 718.3ml、non-responderの平均尿量は、ベースライン720.0 ± 115.0ml、開始後777.0 ± 131.0mlであった。尿量の増加がみられないため、non-responder 3例中1例は3日で、1例は4日でトルバプタンの投与を中止した。

治療効果は有効6例（症例1～6）、無効7例（症例7～13）であった。有効例の1週間後の体重変化は4.6 ± 2.0kg、ベースラインの平均1日尿量926 ± 304ml、1週間の平均1日尿量1834 ± 383ml、non-responderを除いた無効例4例の体重変化は0.1 ± 1.0kg、ベースラインの平均1日尿量907 ± 300ml、1週間の平均1日尿量2237 ± 498mlであった。

Child-Pugh B 6例中有効例は2例( 33.3% )、  
C 7例中有効4例 ( 57.1% )、血清アルブミン

値が2.5g/dl以上の6例中3例 ( 50.0% )、2.5g/dl未満7例中3例( 42.9% )で有効であり、肝予備能が低下している症例、アルブミン値が低い症例でも効果に差はなかった。一方血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上の症例では3例中1例( 33.3% )のみが有効例であったが、2.0mg/dl未満の症例では10例中5例 ( 50.0% )で有効であった。

血清Na値の変動は、投与前正常範囲( 135～145mEq/dl )の5例は、投与1週間後全例正常範囲内、軽度低下 ( 130mEq/dl以上135mEq/dl未満 )の4例中2例で正常範囲内まで改善、2例は不変であった。高度低下例 ( 130mEq/dl未満 )でも4例中3例で正常範囲内に改善、不変は1例のみであった。

有害事象については、口渇が3例 ( 症例4,8,9 )、脱水に起因すると思われるふらつきが2例 ( 症例2,3 )、顕性脳症を伴わない高アンモニア血症が2例 ( 症例7,8 )であった。肝機能、腎機能の悪化例はなく、重篤な副作用もみられなかった。

表 1 . トルバプタン投与症例 ( 1 )

症例	年	性	成因	併用利尿剤 (furosemide/spironolactone)	前治療	肝癌	門脈 腫瘍栓	食道胃 静脈瘤
1	59	F	HCV	50mg/25mg	無	無		有
2	81	F	PBC	40mg/100mg	CART	無		有
3	72	F	HCV	40mg/25mg	無	有	無	無
4	51	M	ALC	20mg/50mg	無	無		有
5	80	F	HCV	40mg/50mg	無	無		有
6	61	M	HCV	60mg/100mg	無	無		有
7	71	F	HCV	40mg/25mg	CART	有	無	無
8	48	M	HCV	20mg/50mg	CART	無		有
9	38	F	ALC	40mg/25mg	腹水穿刺排液	無		無
10	79	M	不明	80mg/75mg	無	無		有
11	80	F	HCV	20mg/-	CART	無		有
12	74	M	HCV	20mg/25mg	CART	有	有	有
13	70	F	ALC	20mg/25mg	無	有	有	有

CART : 腹水濾過濃縮再静注法

表 2 . トルバブタン投与症例 ( 2 )

	年	性	Child-Pugh	Alb (g/dl)	T.Bil (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	59	F	B (9)	2.1	0.8	1.18	135.7	5.0
2	81	F	C(10)	2.7	3.6	0.61	125.9	4.7
3	72	F	C(12)	1.9	3.7	0.94	113.0	5.1
4	51	M	C(12)	2.1	5.6	0.79	127.0	3.4
5	80	F	B (9)	2.6	1.1	2.08	134.6	3.9
6	61	M	C(12)	2.8	4.3	0.79	134.2	3.7
7	71	F	B (9)	2.5	0.7	1.32	132.5	4.2
8	48	M	B (9)	2.3	1.4	1.17	133.6	5.2
9	38	F	C(10)	2.1	3.4	0.69	135.3	3.2
10	79	M	B (9)	3.3	0.4	1.00	142.4	4.8
11	80	F	B (9)	2.2	0.5	2.78	136.0	5.4
12	74	M	C(11)	2.6	7.1	4.35	139.9	4.7
13	70	F	C(13)	2.1	5.4	0.71	123.1	5.1

表 3 . トルバブタン投与症例 ( 3 )

	年	性	入院からトルバブタン開始までの期間 ( 日 )	トルバブタン投与開始量 ( mg/日 )	トルバブタン投与期間 ( 日 )
1	59	F	10	7.5	7
2	81	F	34	15	14
3	72	F	12	15	20
4	51	M	3	7.5	87 ( 投与中 )
5	80	F	8	3.75	39 ( 投与中 )
6	61	M	12	7.5	12
7	71	F	49	15	55
8	48	M	14	15	240
9	38	F	38	7.5	67 ( 投与中 )
10	79	M	20	7.5	7
11	80	F	9	3.75	7
12	74	M	22	15	3
13	70	F	8	15	4

## D．考察

非代償性肝硬変における腹水、浮腫などの体液貯留の治療としては、安静、塩分制限、利尿剤の投与がまず行われる。トルバプタンは、既存の利尿剤のみでは改善しない難治性腹水に対しても、その効果が期待されている新しい利尿剤である。

トルバプタンの投与を行っても、尿量の増加がみられなかった3症例（non-responder）は、門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌（症例12,13）、腎機能低下（症例11,12）、黄疸（症例12,13）、腹水濾過濃縮再静注を反復して施行している例（症例11）であった。

ループ利尿剤は、低アルブミン血症例では奏功しにくいいため、アルブミン製剤と併用されることが多い。一方、今回の検討で、トルバプタンはアルブミン値が2.5g/dl未満の症例でも半数例で有効であった。低アルブミン血症の症例では、アルブミン製剤を使用する前に、トルバプタンを併用することも選択肢の一つと思われる。

既存の利尿薬のほとんどが、Na排泄型利尿薬であり、低Na血症のために利尿薬を増量できないこともしばしば経験される。トルバプタンは低Na血症を是正する作用があり、低Na血症例はトルバプタンのよい適応である。

副作用については、急激な利尿による脱水が最も懸念される。非高齢者では、口渇を訴える例が多かったが、高齢者では、口渇を感じないためか水分補給が不十分となり、脱水によると思われるふらつきがみられた。また、顕性脳症はみられなかったものの、高アンモニア血症を来した例もあり、脱水や電解質異常に起因した肝性脳症の発症には、十分注意する必要がある。

また、現在のところ、肝硬変でのトルバプタン長期投与例は少なく、治療効果や安全性に関しては今後の検討課題である。

## E．結論

トルバプタンは、肝硬変による難治性腹水に対する新たな治療選択肢となるものと思われる。しかし現在のところ、長期治療効果については明らかではなく、今後の検討が必要である。

## F．研究発表

なし。

## G．知的財産権の出願・登録状況

なし。