

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書**

CONUT法を用いた肝性腹水トルバプタン投与例に対する栄養学的有効性の検討

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究要旨 肝性腹水に対するトルバプタン治療の栄養学的有効性について Controlling Nutrition Status (CONUT) 法を用い検討した。最近3年間に肝性腹水27例に対しトルバプタンを投与した。腹水排液もしくはアルブミン製剤が投与された7例を除外した。腹部膨満感を投与2週前後のSupport Team Assessment Schedule日本語版 (STAS-J) で0～4にスコア化したところ、60% (12/20) に改善を認めた。食事摂取エネルギー量は 860.1 ± 364.7 961.2 ± 433.9 kcalと増加し、特にSTAS-Jスコア改善例では 1153.3 ± 343.1 kcalと著明に増加した。血清アルブミン値 (2.6 ± 0.5 2.7 ± 0.6 g/dl)、総リンパ球数 (892.9 ± 560.2 $1122.8 \pm 812.4 / \mu\text{l}$)、総コレステロール値 (111.0 ± 48.0 119.3 ± 41.0 mg/dl) とともに増加した。CONUT法で0～12にスコア化したトルバプタン治療の栄養評価は 8.7 ± 2.3 7.6 ± 2.5 と改善した ($p < 0.05$)。一方、トルバプタン投与直前の同一症例 ($n=11$) において従来利尿剤治療のCONUTスコアは 8.0 ± 1.9 8.9 ± 2.3 と増悪していた ($p < 0.05$)。トルバプタン治療によるSTAS-JスコアとCONUTスコアは強い相関関係を認めた ($p < 0.01, r=0.717$)。今回の検討から、CONUT法は肝性腹水に対するトルバプタン治療の栄養評価に有用であった。トルバプタンは従来利尿剤と比較して栄養状態の改善が期待できた。

研究協力者

名古屋医療センター消化器科
岩瀬弘明, 平嶋 昇, 桶屋将之, 龍華庸光,
喜田裕一, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登,
後藤百子, 水田りな子, 宇仁田 慧,
近藤 高, 田中大貴

ている(表)。栄養状態を正常、軽度障害、中等度障害、高度障害に分類し、効率的かつ早期に低栄養状態の評価が可能である。肝硬変患者ではCONUT法を用いた栄養評価により63%が低栄養状態と報告されている。

表 CONUT法による栄養評価

| | | | | |
|-----------------------|-------------|-----------|-----------|-------|
| Alb (g/dl) | ≥ 3.5 | 3.49~3.00 | 2.99~2.50 | 2.50> |
| Alb score | 0 | 2 | 4 | 6 |
| TLC (μl) | ≥ 1600 | 1599~1200 | 1199~800 | 800> |
| TLC score | 0 | 1 | 2 | 3 |
| T-cho (mg/dl) | ≥ 180 | 179~140 | 139~100 | 100> |
| T-cho score | 0 | 1 | 2 | 3 |
| CONUT評価 | 正常 | 軽度障害 | 中等度障害 | 高度障害 |
| CONUT score | 0~1 | 2~4 | 5~8 | 9~12 |

CONUT score=(Alb score)+(TLC score)+(T-cho score)

A . 研究目的

Controlling Nutrition Status (CONUT) 法は血清アルブミン (Alb) 値、総リンパ球数 (TLC)、総コレステロール (T-cho) 値の3つをスコア化し加算したもので、たんぱく質貯蓄、免疫防御力、エネルギー量を反映し

最近、体液貯留を有する肝硬変で従来の利尿剤の効果が不十分な症例にトルバプタンが使用できるようになった。トルバプタンは腎集合管に存在するバソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有し、水チャネルであるアクアポリン2の発現を抑制し、水の再吸収を阻害することにより利尿作用を発揮する水利尿剤である。従来の利尿剤とは異なる作用機序と低アルブミン血症の影響を受けることなく利尿効果を認めることから、難治性腹水に対する治療効果が期待されている。トルバプタンの国内第III相臨床試験における腹部膨満感改善率は62.5%とプラセボの37.3%と比較し有意に改善していた。その点に着目し、腹部膨満感の改善から食事摂取エネルギー量の増加、さらには栄養状態の改善が得られるかどうかについて、栄養学的視点からCONUT法を用い検討した。

B . 研究方法

- 1)最近3年間に従来の利尿剤効果不十分な肝性腹水27例にトルバプタンを投与した。今回、投与開始2週間以内に腹水排液施行もしくはアルブミン製剤が投与された7例を除外した20例を対象とした。
- 2)腹部膨満感を投与2週間後のSupport Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J)で評価した。STAS-Jは症状が患者に及ぼす影響について0~4にスコア化した(0: なし、1: 時折、断続的。患者は今以上の治療を必要としない、2: 中等度。時に悪い日もあり、日常生活動作に支障をきたすことがある、3: しばしばひどい症状があり、日常生活動作や集中力に著しく支障をきたす、4: ひどい症状が持続的にある)。
- 3)食事摂取エネルギー量、血清Alb値、TLC、T-cho値の変動を検討した。
- 4)CONUT法で0~12にスコア化し栄養評価を行った(表)
- 5)トルバプタン投与直前の従来利尿剤治療

における栄養状態の変動を評価可能な同一症例(n=11)で検討した。

C . 研究結果

男性7例、女性13例、平均年齢は67.2 ± 14.7歳であった。疾患の内訳はアルコール性肝硬変: 7例、B型肝硬変: 1例、C型肝硬変: 5例、原発性胆汁性肝硬変: 2例、自己免疫性肝炎: 1例、原因不明: 4例で4例に肝癌、1例に卵巣癌の合併を認めた。Child-Pugh分類はB: 5例、C: 15例で、Child-Pughスコアは10.4 ± 1.5であった。STAS-Jスコアの改善は60% (12/20)に認め、体重変動は3.3 ± 3.2kg減少した。食事摂取エネルギー量は860.1 ± 364.7 961.2 ± 433.9 kcalと増加し、特にSTAS-Jスコア改善例では1153.3 ± 343.1 kcalと著明に増加した。Alb値(2.6 ± 0.5 2.7 ± 0.6 g/dl) TLC(892.9 ± 560.2 1122.8 ± 812.4 /μl) T-cho値(111.0 ± 48.0 119.3 ± 41.0 mg/dl)ともに増加し、CONUTスコアは8.7 ± 2.3 7.6 ± 2.5と改善した(p < 0.05)。一方、従来利尿剤治療でのCONUTスコアは8.0 ± 1.9 8.9 ± 2.3と増悪した(p < 0.05)。トルバプタン治療によるSTAS-JスコアとCONUTスコアは強い相関関係を認めた(p < 0.01, r=0.717)。

D . 考察

当院は高度急性期病院であることから、トルバプタン治療の効果判定を投与前後の2週間に設定した。肝性腹水による腹部膨満感は患者にとって苦痛な身体症状であり、患者負担がなく医師や医療スタッフによって評価されるSTAS-Jは有益な効果判定法と考えられる。今回、STAS-Jスコアによる腹部膨満感の改善は60%に認め、トルバプタンの国内第III相臨床試験における腹部膨満感改善率(62.5%)と同等の成績であった。トルバプタン治療は従来の利尿剤で効果が乏しい場合でも短期間に治療効果が得られた。

肝性腹水患者の食事摂取エネルギー量はトルバプタン投与前では極めて不良であったが、トルバプタン投与により腹部膨満感が改善した症例では食事摂取エネルギー量は著明に増加した。そのため、栄養評価法の1つであるCONUT法を用い栄養状態の改善について検討した。

今回のCONUT法による検討で、従来利尿剤で改善を認めない肝性腹水患者の栄養状態はさらに不良となり、トルバプタン投与前のCONUTスコアは 8.7 ± 2.3 と中等度ないし高度障害と判定され、極めて深刻な低栄養状態であった。トルバプタン投与後はCONUTスコアの改善を認め、さらにSTAS-JスコアとCONUTスコアとの間に強い相関関係を認めたことから、トルバプタン治療による腹部膨満感の改善と栄養状態の改善は深く関わっていると考えられた。

E . 結論

今回の検討から、CONUT法は肝性腹水に対するトルバプタン治療の栄養評価に有用で、トルバプタンは従来利尿剤と比較して栄養状態を改善させる治療と考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

なし。

2 . 学会発表

1) 栄養状態からみた非B非C型肝炎細胞癌の検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子, 平嶋 昇. 第111回日本内科学会講演会 2014.4.11. 東京国際フォーラム

2) B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例におけるHBs抗原量と肝発癌についての検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野

剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子, 平嶋 昇. 第100回日本消化器病学会総会 2014.4.25. 東京国際フォーラム

3) 栄養学的視点からの肝性腹水に対するトルバプタン投与の検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 平嶋 昇, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子. 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.24. 神戸国際展示場

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。