

**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**

トルバプタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変症のCONUT法を用いた栄養学的評価と  
長期予後に関する検討

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** 難治性腹水合併肝硬変症のトルバプタン治療について栄養学的治療効果と長期予後について検討した。2011年4月以降に腹水合併肝硬変症44例にトルバプタン治療を導入した。投与前と3週後の腹満をSupport Team Assessment Schedule日本語版（STAS-J）でスコア化したところ、65.9%に腹満の改善を認めた。食事摂取エネルギー量は $989 \pm 396$  kcalから $1109 \pm 444$  kcalへ増加した（ $p < 0.05$ ）。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）値はいずれも増加し、これらから算出した栄養学的指標であるControlling Nutritional Status（CONUT）スコアは $8.6 \pm 2.1$ から $7.5 \pm 2.7$ へ改善した（ $p < 0.01$ ）。有効例と無効例について比較検討すると、有効例はトルバプタン治療導入前の分岐鎖アミノ酸（Branched Chain Amino Acid: BCAA）製剤投与量が多く（ $9.4 \pm 3.8$  vs  $7.5 \pm 5.3$  g/日、 $p < 0.001$ ）、ループ利尿薬投与量は少なかった（ $33.1 \pm 23.3$  vs  $38.7 \pm 19.4$  mg/日、 $p < 0.001$ ）が、無効例では栄養状態不良例（CONUTスコア： $8.2 \pm 2.2$  vs  $9.6 \pm 1.6$ 、 $p < 0.05$ ）、低Na血症例が多かった（ $136.6 \pm 4.9$  vs  $135.1 \pm 5.7$  mEq/L、 $p < 0.01$ ）。長期予後について、平均生存期間は全体で412日、無効例は234日であったが、有効例では508日と予後が改善していた（ $p < 0.05$ ）。以上より患者の栄養状態とループ利尿剤投与量がトルバプタン治療効果予測因子となり得る可能性が示唆され、早期のトルバプタン治療導入やBCAA製剤併用が重要であると考えられた。トルバプタン治療により難治性腹水合併肝硬変患者の長期予後の改善が期待された。

**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、龍華庸光、  
加藤文一郎、浦田 登、後藤百子、  
宇仁田 慧、近藤 高、田中大貴

**A．研究目的**

トルバプタンは腎集合管でバソプレシンV2-受容体拮抗作用を有する新しいタイプの水利尿薬である。トルバプタンの国内第III相臨床試験において腹部膨満感の改善率は62.5%に認め、プラセボの37.3%と比べ有意

に高率であった。そのため従来の利尿薬で効果不十分な難治性腹水を合併する肝硬変患者に対し効果が期待されている。

肝硬変患者は低栄養状態の頻度が高く、Controlling Nutritional Status（CONUT）法は優れた栄養評価法の1つであり、肝疾患エンドステージにおける長期予後の予測にも有用であると報告されている。

今回、トルバプタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変患者について、CONUT法を用いた栄養学的評価と長期予後について検討した。

## B . 研究方法

2011年4月から従来の利尿薬で効果不十分な難治性腹水を合併した肝硬変患者44例にトルバプタン治療を導入した。トルバプタン投与中の飲水制限は行わなかった。トルバプタン治療導入前と3週後で腹水による腹満についてSupport Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J) を用い10~4にスコア化し、スコアが改善した患者を有効と定義した。体重、食事摂取エネルギー量、血清アルブミン(Albumin: Alb)値、総リンパ球数(Total lymphocyte count: TLC)、総コレステロール(Total cholesterol: T-cho)値の変化を検討した。CONUTスコアはAlb値、TLC、T-cho値から算出した。また、分岐鎖アミノ酸(Branched Chain Amino Acid: BCAA)製剤投与量、ループ利尿薬投与量および血清ナトリウム(Na)値を評価した。さらに栄養学的観点からトルバプタン治療効果と長期予後について検討した。

統計解析として連続値は平均値±標準偏差(Mean±SD)で表記し、差の検定はpaired t test、Wilcoxon rank sum testにて行った。生存期間はKaplan-Meier法を用い、log-rank testで検定した。p<0.05をもって統計学的有意差ありと判定した。

本研究は当院臨床研究審査委員会の承認を得て後ろ向きに検討した。開示すべき利益相反状態はない。

## C . 研究結果

患者背景は男性16例、女性28例で、平均年齢は68.8±14.1歳であった。肝硬変の原因はアルコール性:11例、B型:2例、C型:17例、原発性胆汁性肝硬変:5例、自己免疫性肝炎:2例、Others:7例であり、肝細胞癌の合併を12例に認めた。Child-Pugh分類はB:16例、C:28例で、Child-Pughスコアは10.0±1.5であった。

トルバプタン治療導入によりSTAS-Jスコ

アは3.1±0.6から2.0±1.0へ低下した(p<0.001)、体重の変化は59.0±13.9から53.9±12.9 kgへ減少した(p<0.001)。STAS-Jは29例(65.9%)に改善を認めた。食事摂取エネルギー量は989±396 kcalから1109±444 kcalへ増加した(p<0.05)。血清Alb値(2.6±0.5から2.8±0.5 g/dL、p<0.01)、TLC(988±533から1163±714/μL、p<0.05)、T-cho値(108±39から120±42 mg/dL、p<0.05)はいずれも増加し、CONUTスコアは治療導入前の8.6±2.1から7.5±2.7へ改善した(p<0.01)。有効例と無効例についてトルバプタン治療導入前で比較検討したところ、CONUTスコア(8.2±2.2 vs 9.6±1.6、p<0.05)、BCAA(9.4±3.8 vs 7.5±5.3 g/日、p<0.001)、ループ利尿薬(33.1±23.3 vs 38.7±19.4 mg/日、p<0.001)、血清Na値(136.6±4.9 vs 135.1±5.7 mEq/L、p<0.01)であり、栄養状態不良例、低Na血症例で治療効果は乏しかった。また、有効例ではBCAA製剤投与量が多く、ループ利尿薬投与量は少なかった。

長期予後について検討すると、トルバプタン治療導入後の平均生存期間は412日で、無効例では234日と不良であったが、有効例では508日と予後の改善を認めた(p<0.05)。

## D . 考察

CONUT法による栄養学的評価はたんぱく質貯蓄、免疫防御力、脂質代謝を反映しており、患者の栄養状態を正常、軽度障害、中等度障害、高度障害に分類する。また低栄養状態を早期に効率的に評価することが可能である。CONUT法により肝硬変患者の63%が低栄養状態と報告されている。今回のCONUTスコアの検討からトルバプタン導入前は中等度もしくは高度の栄養障害を呈していたと考えられた。

肝硬変患者に低Na血症、浮腫、腹水の合併があるとQOLが低下し、特に腹水貯留は

生命予後を悪化させると報告されている。腹水貯留による腹部膨満感は苦痛な身体症状であることから、医師や医療スタッフによって患者の身体症状を評価し、患者にとって負担がない評価法であるSTAS-Jを使用した。STAS-Jスコアの改善は65.9%に認め、難治性腹水でも効果のある治療と考えられた。腹満の改善とともに患者の苦痛は軽減もしくは消失し、食事摂取エネルギー量が増加した。血清Alb値、TLC、T-cho値のCONUTスコア構成3因子およびCONUTスコアはいずれも有意に改善した。トルバプタン治療導入前の患者背景について有効例と無効例を比較検討すると、有効例はBCAA製剤投与量が多く、ループ利尿薬投与量は少なかったが、無効例では栄養状態不良例や低Na血症例が多く、治療導入前の効果予測因子となり得る可能性が示唆された。

腹水合併肝硬変患者の予後は不良であると報告されている(6ヶ月:62%、12ヶ月:56%、24ヶ月:49%)。今回検討した症例は難治性腹水を合併するエンドステージの肝硬変症で、予後は極めて不良なことが予想されたが、トルバプタン治療導入により平均生存期間は無効例と比較し有効例で有意に改善を認め、栄養状態の改善が予後に寄与したことが推察された。

トルバプタン治療は難治性腹水を有するエンドステージの肝硬変患者の栄養状態を改善し、さらには予後の向上をもたらすことが期待された。

## E . 結論

トルバプタンは難治性腹水合併肝硬変症において有効で、患者の栄養状態を改善する治療であると考えられた。患者の栄養状態とループ利尿剤投与量は効果予測因子の可能性があり、早期のトルバプタン治療導入やBCAA 製剤併用が治療効果を上げるために重要であると考えられた。トルバプタン治療により長期予後の改善が期待された。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

### 2 . 学会発表

1) CONUT法を用いた肝性腹水に対するトルバプタン投与例の栄養学的検討 . 島田昌明, 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 . 第112回日本内科学会講演会 . 2015.4.10 . みやこめっせ

2) トルバプタンは肝性腹水患者の栄養状態を改善させるか - CONUT法を用いた検討 - . 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋昇 . 日本肝臓学会総会2015.5.21 . 熊本ホテルキャスル

3) 難治性腹水合併非代償期肝硬変に対するトルバプタン治療の効果予測に関する検討 . 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋昇, 龍華庸光, 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 . 第22回日本門脈圧亢進症学会総会 . 2015.9.11 . パシフィコ横浜

4) The evaluation of tolvaptan therapy concerned with the prediction of effect and long-term prognosis in patients with hepatic ascites. Masaaki Shimada, Hiroaki Iwase, Noboru Hirashima, Nobumitsu Ryuge, Masaya Esaki, Bunichiro Kato and Noboru Urata. 2015.12.5. APDW 2015 Taipei International Convention Center

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。